

**Vergleich des Überlebens von Empfängern einer konventionellen
postmortalen Leberspende mit dem von Empfängern einer
Leberlebendspende und Untersuchung verschiedener Spender-
und Empfängerparameter auf prognostische Aussagekraft**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen
Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität
Jena

von Katrin Bunz

geboren am 17.07.1993 in Lauingen

Gutachter

1.

2.

3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Zusammenfassung.....	2
2. Einleitung.....	4
2.1 Vergleich von postmortaler und Leberlebendspende	4
2.2 Organmangel	4
2.3 Voraussetzungen für die Lebertransplantation	5
2.4 Spendersicherheit bei der Lebendspende	6
3. Ziele der Arbeit	7
4. Methodik	8
4.1 Patientenkollektiv	8
4.2 Spender- und Empfängerparameter	8
4.3 Donor Risk Index.....	9
4.4 Extended Criteria Donor.....	10
4.5 statistische Auswertung	11
5. Ergebnisse	12
5.1 Verteilung der erfassten Merkmale auf Spenderseite	12
5.1.1 Alter	12
5.1.2 Größe, Gewicht, BMI.....	13
5.1.3 Geschlechterverteilung der Lebendspender	17
5.1.4 Todesursachen der postmortalen Spender	17
5.1.5 ITS-Liegedauer der postmortalen Spender	18
5.1.6 Allokation von postmortalen Spenden.....	18
5.1.7 kalte Ischämiezeit.....	19
5.1.8 Verteilung der DRI-Werte	21
5.1.9 ECD-Parameter	22
5.2 Verteilung der erfassten Merkmale auf Empfängerseite	23
5.2.1 Alter und Grunderkrankung	23
5.2.2 Größe, Gewicht, BMI.....	23
5.2.3 Geschlechterverteilung.....	26
5.2.4 MELD-Score.....	26
5.3 Vergleich postoperativer Ergebnisse der Transplantationsverfahren	27
5.3.1 Re-Transplantation.....	27
5.3.2 Todesfälle.....	27

5.3.2.1 postoperativ Verstorbene.....	27
5.3.2.2 Verstorbene nach Langzeitbeobachtung	27
5.3.2.3 Todesursachen.....	29
5.3.3 Überleben.....	30
5.3.3.1 mittleres Überleben	30
5.3.3.2 Langzeitüberleben	30
5.4 Quantifizierung des Einflusses einzelner Parameter auf das Überleben	31
5.4.1 Transplantationsverfahren	31
5.4.2 Einfluss der Spenderparameter auf das Langzeitüberleben.....	32
5.4.2.1 Alter.....	32
5.4.2.2 Größe	34
5.4.2.3 BMI.....	35
5.4.2.4 Geschlecht Lebendspender.....	35
5.4.2.5 Todesursache der postmortalen Spender.....	36
5.4.2.6 ITS-Liegedauer der postmortalen Spender.....	36
5.4.2.7 Allokation von postmortalen Spenden	37
5.4.2.8 kalte Ischämiezeit	37
5.4.2.9 DRI	38
5.4.2.10 ECD-Organ.....	39
5.4.3 Einfluss der Empfängerparameter auf das Langzeitüberleben.....	40
5.4.3.1 Alter.....	40
5.4.3.2 BMI.....	41
5.4.3.3 Grunderkrankung.....	42
5.4.3.4 MELD-Score	44
6. Diskussion.....	46
6.1 Methodik.....	46
6.2 Vergleich des Outcomes der Transplantationsverfahren.....	47
6.3 Spenderparameter	47
6.3.1 DRI-Parameter	47
6.3.1.1 Vergleich der DRI-Parameter.....	48
6.3.1.2 Alternativen zum DRI	49
6.3.1.3 Spenderalter.....	50
6.3.1.4 kalte Ischämiezeit.....	52
6.3.1.5 weitere DRI-Parameter.....	53
6.3.2 ECD-Parameter	53

6.3.2.1 Laborwerte	53
6.3.2.2 Verfettungs-Status	54
6.3.2.3 Spender-BMI	55
6.3.2.4 ITS-Liegedauer der postmortalen Spender	56
6.3.2.5 ECD-Organе	57
6.3.3 Spendergeschlecht	57
6.4 Empfängerparameter	58
6.4.1 Alter	58
6.4.2 BMI	59
6.4.3 Grunderkrankung	59
6.4.4 MELD-Score	60
7. Schlussfolgerungen	62
8. Literatur- und Quellenverzeichnis	64
9. Anhang	72

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
ASAT	<i>Aspartat-Aminotransferase</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index (kg/m²)</i>
CT	<i>Computertomografie</i>
DRI	<i>Donor Risk Index</i>
ECD	<i>Extended Criteria Donor</i>
GRWR	<i>Graft-Recipient Weight Ratio</i>
ITS	<i>Intensivstation</i>
KIZ	<i>kalte Ischämiezeit</i>
LL	<i>Leberlebendspende</i>
LTX	<i>konventionelle postmortale Leberspende</i>
MELD	<i>Model of End Stage Liver Disease</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomografie</i>
TPG	<i>Transplantationsgesetz</i>
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>

1. Zusammenfassung

Aufgrund des immer größer werdenden Organmangels hat sich in den vergangenen Jahrzehnten als Alternative zur LTX (postmortale Leberspende) die Methode der LL (Leberlebendspende) etabliert. Diese wird als orthotope Teilorgantransplantation durchgeführt. Dabei muss immer eine Risikoabwägung für den Lebendspender durchgeführt werden. Vorteile der LL sind die Planbarkeit der Operation und eine kurze Wartezeit für die Empfänger, woraus formal keine Wartelistenmortalität resultiert. Die in der vorliegenden Studie als signifikant nachgewiesenen Unterschiede zwischen den Populationen der beiden Transplantationsverfahren lagen beim Spenderalter ($p < 0,001$), Spendergewicht ($p = 0,007$) bzw. -BMI (Body-Mass-Index; $p = 0,007$) und bei der KIZ (kalte Ischämiezeit; $p < 0,001$). Ob die beiden Transplantationsverfahren trotz einiger formaler Unterschiede als gleichwertig zu betrachten sind, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena wurde der Verlauf von insgesamt 120 Empfängern eines Lebertransplantates betrachtet (60 LL, 60 LTX). Die Stichproben wurden so aufeinander abgestimmt, dass der Altersdurchschnitt und die Verteilung der Grunderkrankungen gleich blieben. Es wurden nur Patienten mit der Grunderkrankung maligner Lebertumor oder Zirrhose ausgewählt.

Sieben Patienten in der Gruppe der LL und vier Patienten, die eine LTX erhielten, mussten direkt retransplantiert werden. Es verstarben insgesamt 41 Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Davon 24 Patienten nach LL und 17 Patienten nach LTX. Das mittlere Überleben der Fälle, ausgeschlossen der direkt postoperativ Verstorbenen, betrug in beiden Gruppen knapp fünf Jahre. Hinsichtlich des Transplantationsverfahrens konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben nachgewiesen werden ($p = 0,264$). Auch die aktuelle Studienlage zu diesem Thema beschreibt einheitlich die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren im Outcome.

Momentan wird die Warteliste anhand des MELD-Scores (Model of End Stage Liver Disease) gebildet. Alternativ dazu gäbe es die Möglichkeit, die Indikation mithilfe von Prognoseparametern zu stellen, mit denen sich das erwartete postoperative Überleben errechnen ließe. So wurden retrospektiv Spender- sowie Empfängerparameter erhoben, und diese in Bezug auf das Überleben gesetzt. Was den DRI (Donor Risk Index) und den ECD (Extended Criteria Donor) betrifft, beides Klassifikationssysteme zur präoperativen Einschätzung der Organqualität, so wurde die Kombination aus mehreren Parametern untersucht.

Bei den LTX wurde das Überleben signifikant durch ein hohes Spenderalter negativ beeinflusst ($p=0,042$).

Einem höheren Empfängeralter bei LTX konnte ein Trend hinsichtlich einer negativen Beeinflussung des Überlebens zugeschrieben werden ($p=0,166$).

Es deutete sich außerdem an, dass ein DRI von über 1,5 die Überlebensrate von Empfängern einer LTX deutlich reduzierte. Demnach ist hinsichtlich der Prognoseabschätzung die Kombination aus den Parametern „Spenderalter“, „Spendergröße“, „Todesursache des Spenders“, „Allokation“ und „KIZ“ nicht zu vernachlässigen, auch wenn nicht alle in der univariaten Analyse einen Einfluss zeigten.

In der vorliegenden Studie konnte kein Nachteil im Überleben für Empfänger eines formal marginalen, also ECD-Organs, nachgewiesen werden ($p=0,859$). Dieses Ergebnis entspricht dem Status der aktuellen Studienlage über die Transplantation marginaler Organe.

Bei den LL konnte hinsichtlich des Empfängeralters eine eindeutige Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,006$). Damit kann die aktuelle Forschungslage bestätigt werden, dass ältere Empfänger weniger von einer LL profitieren als jüngere. Die Bedeutung des Spenderalters konnte mit einem Trend beschrieben werden. Es wurde ab einem Alter von 40 Jahren ein schlechteres Outcome beobachtet ($p=0,294$).

Die Grunderkrankung der Empfänger erwies sich in der vorliegenden Studie als alleiniger Parameter, der bei beiden Transplantationsverfahren eine signifikante Rolle im Einfluss auf das Überleben spielte. Mit einem malignen Tumor waren die Überlebenschancen schlechter ($p(\text{LTX})=0,002$; $p(\text{LL})=0,001$).

Es konnte keine isolierte Auswirkung folgender Parameter auf das Überleben nachgewiesen werden: „Art des Transplantationsverfahrens“, „Spendergröße“, „Spender-BMI“, „Todesursache postmortalen Spender“, „Liegedauer postmortalen Spender auf der ITS“ (Intensivstation), „Geschlecht der Lebendspender“, „Ort der Explantation“, „KIZ“ und „Empfänger-BMI“ und „Empfänger-MELD“.

Mit den Ergebnissen der Arbeit kann zukünftig das postoperative Risiko bzw. die Erfolgswahrscheinlichkeit und damit die Indikationsstellung evaluiert werden. Das Empfängeralter bei LL sollte den Kontraindikationen hinzugefügt werden und auch die Grunderkrankung darf bei der Indikationsstellung nicht vernachlässigt werden. Es konnten Aussagen darüber getroffen werden, inwiefern sich LTX und LL hinsichtlich spezifischer Einflussparameter unterscheiden.

2. Einleitung

1955 wurde die erste Lebertransplantation durch Stuart Welch am Hund durchgeführt (Welch 1955). Thomas Starzl konnte 1963 unter Immunsuppression der Patienten mit Azathioprin und Prednison erste Lebertransplantationen beim Menschen durchführen (Starzl 2015). Weitere Meilensteine der Lebertransplantation waren die 1988 erstmals praktizierte Splitlebertransplantation auf zwei Empfänger von R. Pichlmayr und die ersten LL durch S. Raia, Y. Yamaoka und R. Strong (Raia et al. 1989, Yamaoka et al. 1994, Pichlmayr et al. 1988, Strong et al. 1990).

In Deutschland betrug die Anzahl an LTX im Jahr 2016 826 und an LL 62 (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2017).

2.1 Vergleich von postmortaler und Leberlebendspende

In Deutschland und anderen westeuropäischen Ländern werden weniger als zehn Prozent aller Lebertransplantationen durch LL realisiert (Ganten 2012). Spenderrisiko und biliäre Komplikationen bei Empfängern von LL stellen in Ländern mit einem System der LTX die Resentiments dar (Yazumi und Chiba 2005, Chok et al. 2011).

In Asien ist die LTX aus verschiedenen Gründen kaum etabliert, weshalb über 90 % aller Leberspenden als LL erfolgen (Ganten 2012). Hier wird auf die zahlreichen Vorteile der LL gesetzt. Die Operation erfolgt elektiv und aufgrund der sehr kurzen bzw. nicht vorhandenen KIZ sind Konservierungsschäden nicht relevant (Nadalin et al. 2015). Da bei LTX teilweise lange KIZ überbrückt werden müssen, beeinflusst diese und das Konservierungsverfahren die Organqualität zusätzlich (Quante und Tullius 2015).

2.2 Organmangel

Eine mögliche Strategie zur Vergrößerung des Spenderpools besteht in der Akzeptanz von grenzwertigen Spenderorganen.

Diesbezügliche Marginalitätskriterien finden sich auch in der Liste zur Definition eines ECD's wieder, woraus also eine Marginalität des Spenderorgans resultiert (Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG 2016).

Auch die Eignungskriterien der Leberlebendspender wurden neu bewertet (Lo 2016). Außerdem sollen Teilorganspenden von postmortal entnommenen Lebern die Zahl an verfügbaren Transplantaten vergrößern.

Man geht damit das Risiko ein, dass die transplantierten Organe in ihrer Funktion eingeschränkt sind.

Vor allem die LL birgt großes Potential in der Verbesserung der zeitnahen Therapie von Lebererkrankungen. Auch Patienten mit Erkrankungen, die durch das MELD-System nicht als schwerwiegend genug eingestuft sind, könnten schnell operiert werden und die Sterblichkeit auf der Warteliste ließe sich deutlich reduzieren. Die Möglichkeit der LL erschließt ein so großes Kontingent an theoretisch verfügbaren Lebern, dass bei dessen Ausschöpfung das Problem des weltweiten Organmangels erheblich vermindert werden könnte.

2.3 Voraussetzungen für die Lebertransplantation

Die Indikation für eine Lebertransplantation ist gegeben, wenn es keine Behandlungsalternative bei akuten oder chronisch progredienten, irreversiblen Lebererkrankungen gibt. Dabei wird zwischen gutartigen (zum Beispiel Hepatitis C, Zirrhosen verschiedener Genese, cholestatische Erkrankungen, akutes Leberversagen) und bösartigen Erkrankungen (zum Beispiel hepatozelluläres Karzinom, neuroendokriner Tumor) unterschieden (Bechstein und Wullstein 2005).

Die Entscheidung über die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste erfolgt über die ständige, interdisziplinäre und organspezifische Transplantationskonferenz des Transplantationszentrums.

Die Verteilung von postmortalen Organen durch Eurotransplant erfolgt für deutsche Patienten nach Dringlichkeit ausgedrückt im MELD-Score. Dies findet sich auch in den „Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG (Transplantationsgesetz) 2016“ der Bundesärztekammer.

Die Organentnahme ist im Deutschen TPG von 1997 juristisch verankert. Hierbei ist eine postmortale Organentnahme nur erlaubt, wenn der Patient zu Lebzeiten einer Organspende eingewilligt hat, oder die Entscheidung von den gesetzlich bestimmten Angehörigen getroffen wird, die sich nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen richtet.

Eine LL kommt nur zustande, wenn diese nach Klärung der somatischen und psychologischen Voraussetzungen des Empfängers als altruistische Handlung und absolut freiwillig vor einer Ethik-Kommission der Landesärztekammer vorgestellt wird. Nach dem deutschen TPG von 1997 darf eine Leberteilspende nur zwischen zwei Personen durchgeführt werden, die sich „in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen“.

2.4 Spendersicherheit bei der Lebendspende

Zu den Grundprinzipien der LL zählt vor allem die Spendersicherheit, da die Spender einer großen Operation ohne eigene Indikation unterzogen werden. Eine Rechtfertigung des Spenderrisikos mit einem guten Transplantationsergebnis ist daher zwingend erforderlich (Barr et al. 2006).

Damit erschließen sich absolute Kontraindikationen, um Spender und Empfänger zu schützen (Hwang et al. 2006). Dazu zählen ein Spenderalter ab 55 Jahren, ein BMI über 30 kg/m² beim über 30-jährigen Spender, ein Restlebertvolumen des Spenders von unter 30 % und mehr als 30 % Steatose beim Spenderorgan (Lee 2015). Haben infrage kommende Spender signifikante extrahepatische Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes oder arterielle Hypertonie, werden diese ebenfalls als Spender ausgeschlossen (Nadalin et al. 2015). In jedem Fall sollte das Mindestvolumen der Spende 40 % des Standard Lebertvolumens ergeben oder 0,8 GRWR (Graft-Recipient Weight Ratio) für den Empfänger zur Verfügung stehen, um dem Auftreten eines „small-for-size“-Syndrom vorzubeugen (Hwang et al. 2006).

Zur weiteren Evaluation der Eignung eines Spenders werden Labortests, sonografische Untersuchungen, CTs (Computertomografien) bzw. MRTs (Magnetresonanztomografien), Angiografien, die Cholangiografie und gegebenenfalls auch invasive Verfahren zur Diagnostik durchgeführt, wie die perkutane Leberbiopsie (Nadalin et al. 2015). Die Diagnostik dient der Evaluation des Spenderrisikos und der Qualität des Spenderorgans, sowie der Operationsplanung hinsichtlich der vaskulären Anatomie des Transplantates.

3. Ziele der Arbeit

Die Arbeit widmet sich dem Vergleich der postoperativen Verläufe bei den beiden gängigen Transplantationstechniken LL und LTX.

Es soll das Outcome hinsichtlich einer primären Organdysfunktion, sprich einer Notwendigkeit der Re-Transplantation, untersucht werden. Ein weiterer Schwerpunkt liegt bei dem Überleben der Empfänger nach Transplantation.

Anhand der Ergebnisse soll evaluiert werden, ob ein Transplantationsverfahren dem anderen hinsichtlich der Organqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit überlegen ist.

Unterschiedliche retrospektiv erhobene Spender- und Empfängerparameter sollen innerhalb der Populationen des jeweiligen Transplantationsverfahrens aufgezeigt und verglichen werden. Sie werden ebenso auf ihren Einfluss auf das Überleben untersucht.

Besondere Bedeutung kommt dabei den Parametern des DRI bei LTX zu. Diese werden nicht nur getrennt auf den Einfluss auf das Überleben untersucht, sondern auch zusammengefasst als DRI auf ihre prognostische Aussagekraft geprüft.

Neben dem DRI existiert ein weiteres Klassifikationssystem, das auf Merkmalen der postmortalen Spender basiert und eine Aussage über die Qualität von Spenderlebern erlaubt. Es handelt sich dabei um den ECD, der dann als solcher gilt, wenn ein sogenanntes „erweitertes Kriterium“ erfüllt ist. Da erweiterte Spenderkriterien entwickelt wurden, um den Spenderpool zu vergrößern, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei den entsprechenden Organen um qualitativ marginale Spenderlebern handelt. In der Arbeit soll demnach erfasst werden, ob und wie viele der Kadaverspender als ECD eine Leber spendeten und ob das entsprechende Organ im postoperativen Verlauf schlechtere Ergebnisse aufweist, als ein Standardorgan.

4. Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 120 Empfänger ausgewählt, davon handelte es sich um 60 Empfänger einer LTX und um 60 Empfänger einer LL.

Damit beide Gruppen miteinander vergleichbar waren, wurde einem Empfänger einer LL immer ein Empfänger einer LTX zugeordnet, der zum Zeitpunkt der Transplantation gleich alt war und die gleiche Grunderkrankung aufwies. Es wurden nur Patienten mit einem malignen Lebertumor oder einer Leberzirrhose als Grunderkrankung eingeschlossen. Das Geschlecht innerhalb eines Paares wurde nicht berücksichtigt.

4.2 Spender- und Empfängerparameter

Auf Spenderseite wurden folgende Parameter aus den Akten im Universitätsklinikum Jena erhoben:

1. Alter
2. Größe und Gewicht, BMI
3. Geschlecht (nur Lebendspender)
4. Todesursache, eingeteilt in „intrakranielle Blutung/Ödem“, „hypoxischer Hirnschaden“, „Trauma“ gemäß der Einteilung, wie sie der DRI vorsieht
5. Dauer des ITS-Aufenthaltes postmortalen Spender in Tagen
6. Allokation, zusammengefasst zu „lokal“, „regional“, „national“, wie es der DRI vorsieht
7. KIZ in Stunden
8. weitere ECD-Kriterien: „Serum-Natrium“, „Serum-Bilirubin“, „ASAT“ (Aspartat-Aminotransferase), „ALAT“ (Alanin-Aminotransferase), „Grad der Leberverfettung“

Auf Empfängerseite ließen sich folgende Daten aus den Akten extrahieren:

1. Alter zum Transplantationszeitpunkt
2. Grunderkrankung
3. Größe und Gewicht, BMI
4. Geschlecht

5. MELD-Score
6. Notwendigkeit der Re-Transplantation
7. Eintreten eines direkt postoperativen Todes, definiert als Eintreten des Todes innerhalb des Zeitraumes des stationären Aufenthaltes zur Transplantation
8. Langzeitüberleben, definiert als diejenige Zeitspanne zwischen dem Transplantationsdatum und dem letzten Kontrolltermin im Universitätsklinikum Jena bzw. dem Tod
9. Todesursache verstorbener Patienten: „postoperativer Tod“, „Leberkarzinom“, „anderes Karzinom“, „andere Todesursache“

4.3 Donor Risk Index

Eine Möglichkeit, das postoperative Outcome vorauszusagen, ist die Berechnung des DRI. Anhand von Risiko-Parametern der Spender, die sich negativ auf die Organqualität auswirken können, soll präoperativ eingeschätzt werden, inwiefern optimale Bedingungen vorherrschen. Man kann so die Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Transplantation einschätzen. Je höher der DRI-Wert, desto schlechter sind diese erfüllt.

Der DRI setzt sich aus acht Einflussparametern zusammen:

1. Spenderalter
2. Todesursache: „intrakranielle Blutung/Ödem“, „hypoxischer Hirnschaden“, „Trauma“
3. ethnische Herkunft eingeteilt in „afroamerikanisch“, „weiße Hautfarbe“ oder „andere“. Dieser Parameter spielte in der Stichprobe der Studie keine Rolle.
4. Spende nach Herztod. Dieser Parameter spielte in der Stichprobe der Studie keine Rolle.
5. Splittransplantation. Dieser Parameter spielte in der Stichprobe der Studie keine Rolle.
6. Körpergröße in Zentimetern
7. Explantationsort eingeteilt nach „lokal“ (Jena), „regional“ (Thüringen), „national“ (Deutschland)
8. KIZ in Stunden

Berechnet wurde der DRI über die von Feng et al. entwickelte Formel (Internetseite: <https://gastro.cchmc.org/calculators/donor-risk-index/>) (Feng et al. 2006).

4.4 Extended Criteria Donor

Der ECD stellt ein Scoringssystem dar, mit dem man postmortale Spenderorgane als grenzwertig geeignet, „marginal“ klassifizieren kann. Über die Merkmale, die ein Organ als marginal kennzeichnen, informiert die Bundesärztekammer in den „Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG 2016“. Ein Organtransplantat gilt danach bereits dann als marginal, sobald ein Merkmal zutrifft.

Es werden ergänzend zu allgemeinen Kriterien für die Einschränkung der Vermittlungsfähigkeit von Organtransplantaten spezifizierte erweiterte Spenderkriterien für die Lebertransplantation beschrieben, welche in der vorliegenden Studie erfasst und zur Beurteilung des Lebertransplantates herangezogen wurden.

Zu den allgemeinen Kriterien gehören:

1. Maligne Tumoren in der Vorgeschichte
2. Drogenmissbrauch
3. Hepatitis B oder C in der Anamnese
4. Sepsis mit positiver Blutkultur
5. Meningitis

Zu den spezifizierten Kriterien bei Lebertransplantaten zählen:

1. Spenderalter über 65 Jahre
2. BMI über 30 kg/m²
3. ITS-Aufenthalt länger als 7 Tage
4. Natrium über 165 mmol/l
5. Bilirubin über 3 mg/dl bzw. 51,3 µmol/l
6. ALAT und ASAT dreifach über Normalwert erhöht (Männer: 10–50 U/l; Frauen: 10–35 U/l). Da das Geschlecht von postmortalen Spendern unbekannt war, musste ein geschlechtsunabhängiger Grenzwert errechnet werden:
Obergrenze für Männer = 150 U/l; Obergrenze für Frauen = 105 U/l
➔ Mittelwert zwischen den beiden oberen Grenzwerten = 127,5 U/l
7. Histologisch gesicherte Fettleber über 40 %

4.5 statistische Auswertung

Zur statistischen Darstellung und Analyse der erhobenen Daten wurden folgende statistische Tests angewandt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde zur Verteilungsanalyse intervallskalierter Daten angewendet. Dies war die Grundlage, um zu entscheiden, ob parametrische oder nicht parametrische Tests angewendet werden mussten. Eine Normalverteilung lag vor, wenn $p > 0,05$ war. Dann konnte die Nullhypothese, sprich die theoretische Annahme einer Normalverteilung, nicht abgelehnt werden.

Der Test auf Normalverteilung ist nur bei ausreichend großer Stichprobe sinnvoll, da sonst die Power zu gering ist, um die Null-Hypothese abzulehnen und somit immer mit einer Normalverteilung im Test zu rechnen wäre (Ghasemi und Zahediasl 2012). In der vorliegenden Studie war die Stichprobe groß genug.

Bei normalverteilten, unabhängigen Stichproben wurden die Daten mit dem t-Test auf einen signifikanten Unterschied geprüft. Es musste der Levene-Test der Varianzgleichheit vorangeschaltet werden, um eine Varianzheterogenität auszuschließen, welche den t-Test ungültig gemacht hätte. Erst wenn $p > 0,05$ für den Levene-Test der Varianzgleichheit gilt, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden und es herrscht Varianzhomogenität, sprich Gültigkeit des t-Testes.

Wenn keine Normalverteilung oder Varianzheterogenität vorlag, so kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung, um die Daten auf einen signifikanten Unterschied zu untersuchen.

Ob zwei kategoriale Variablen statistisch signifikant zusammenhängen, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Dies traf für die Untersuchung des Zusammenhangs „Anzahl an Re-Transplantationen mit dem Transplantationsverfahren“, „Geschlechterverteilung der Empfänger mit dem Transplantationsverfahren“ und „Anzahl der Verstorbenen mit dem Transplantationsverfahren“ zu.

Der Kaplan-Meier-Schätzer wurde zur Erfassung der Überlebensraten angewendet. Der Log-Rank-Test diente zum Vergleich der Überlebensraten zwischen zwei Vergleichsgruppen. Es konnten so die einzelnen Parameter auf ihre Signifikanz des Einflusses auf das Überleben untersucht werden.

5. Ergebnisse

5.1 Verteilung der erfassten Merkmale auf Spenderseite

5.1.1 Alter

Wie auf Abbildung 1 und 2 zu sehen, war das Spenderalter bei LL normalverteilt, nicht jedoch bei LTX (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p(\text{LTX})=0,046$, $p(\text{LL})=0,200$).

In der Gruppe der Kadaverspender betrug das durchschnittliche Alter 57 Jahre (Median=56,5; Range 17-80), wohingegen die Leberlebendspender im Durchschnitt mit 39 Jahren (Median=39,0; Range 20-63) deutlich jünger waren. Der Unterschied war signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,001$).

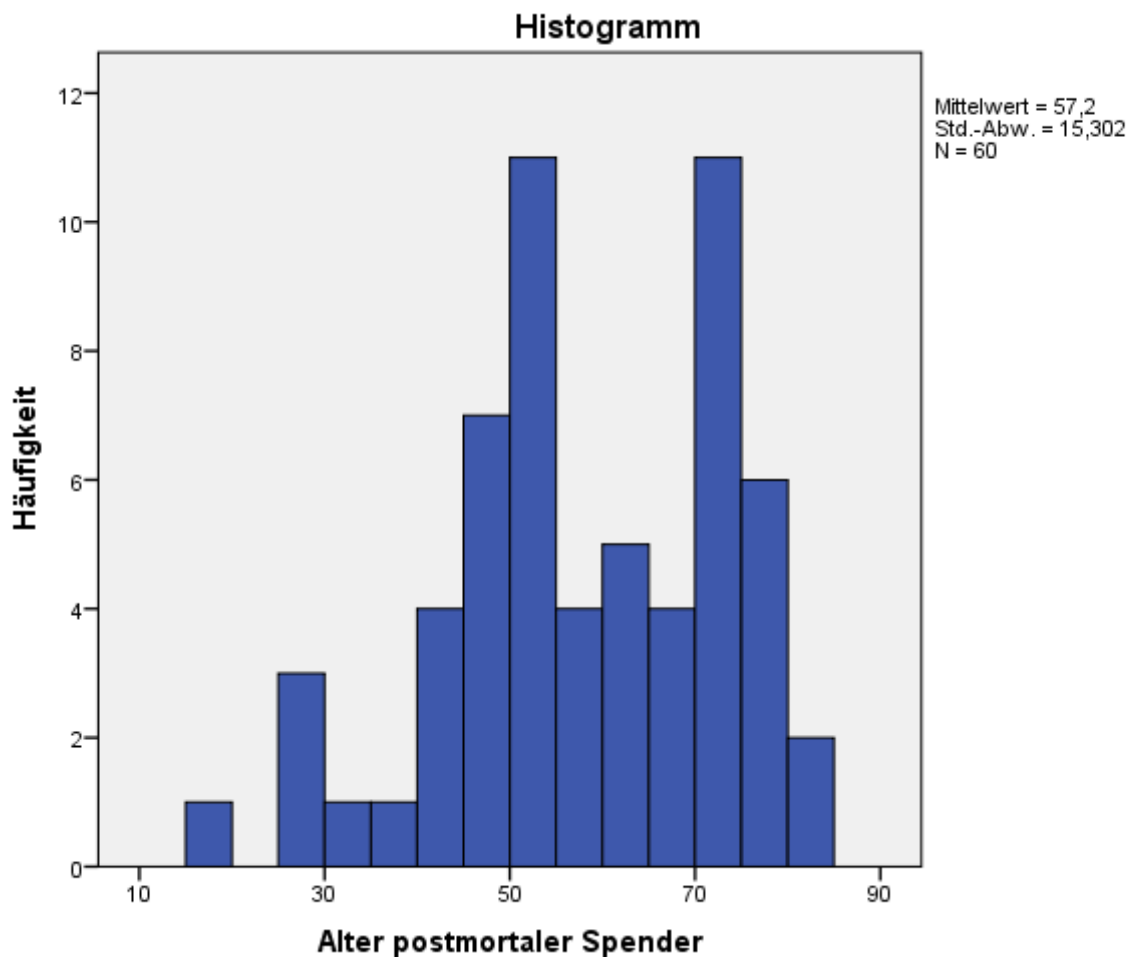


Abbildung 1; Altersverteilung der postmortalen Spender

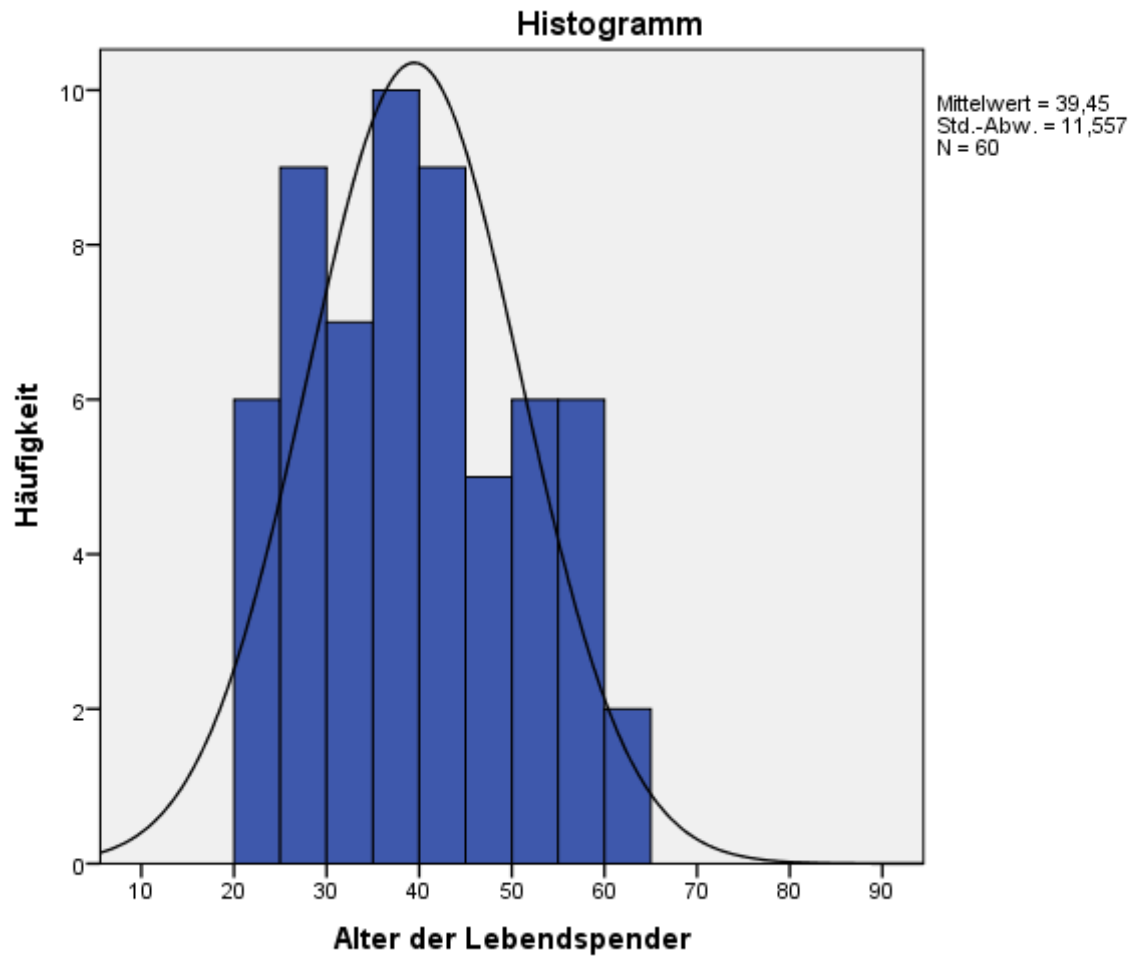


Abbildung 2; Altersverteilung der Lebendspender

Es wurde betrachtet, wie häufig eine LTX von über 65-jährigen Spendern durchgeführt wurde, da in den „Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG 2016“ der Bundesärztekammer ein Alter von über 65 Jahren im Rahmen des ECD als Kriterium für marginale Spenderlebern gilt. Fast 40 % bzw. 23 postmortale Spender waren über 65 Jahre alt.

5.1.2 Größe, Gewicht, BMI

Die Größenverteilung der postmortalen Spender folgte keiner Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p=0,044$).

Die Größenverteilung der Lebendspender ist auf Abbildung 3 zu sehen. Diese zeigte sich normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p=0,200$).

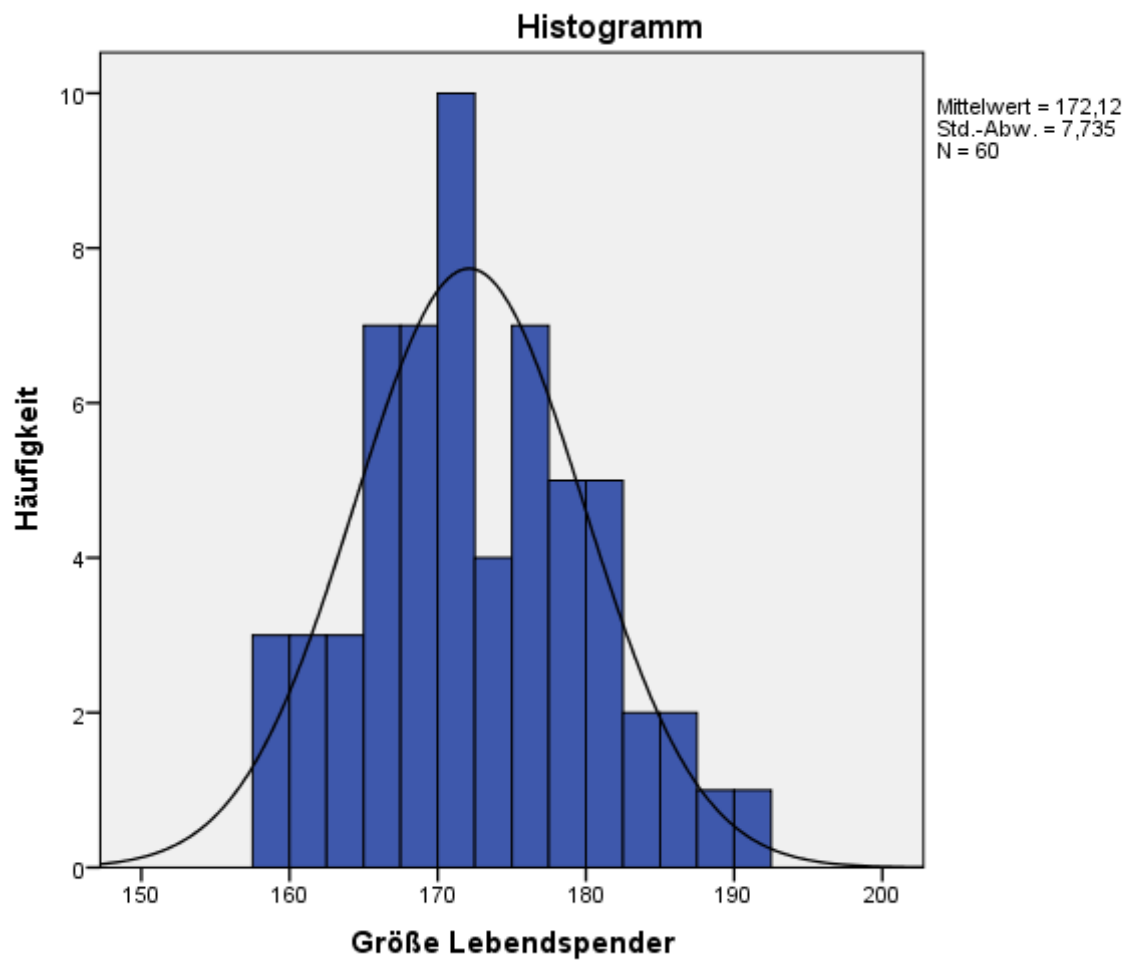


Abbildung 3; Größenverteilung der Lebendspender

Die Verteilung des Körpergewichts bei postmortalen Spendern zeigte keine Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p=0,006$).

Abbildung 4 zeigt im Gegensatz dazu eine Normalverteilung des Gewichtes bei Lebendspendern (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p=0,200$).

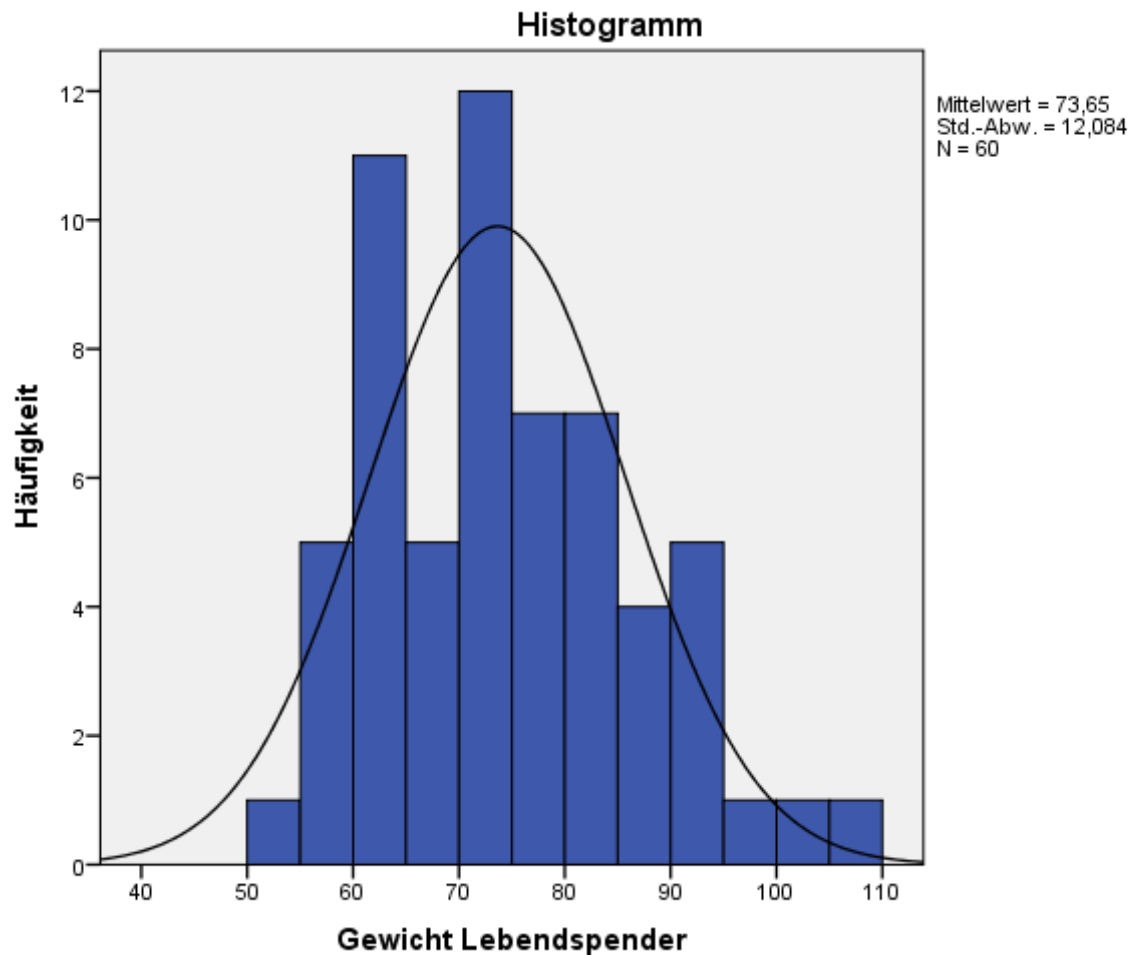


Abbildung 4; Verteilung des Körpergewichts der Lebendspender

Was die BMI-Verteilung betrifft, so war diese bei beiden Gruppen normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p(\text{LTX})=0,200$; $p(\text{LL})=0,200$). Auf Abbildung 5 wurden die BMI-Werte aller Spender zusammengefasst dargestellt.

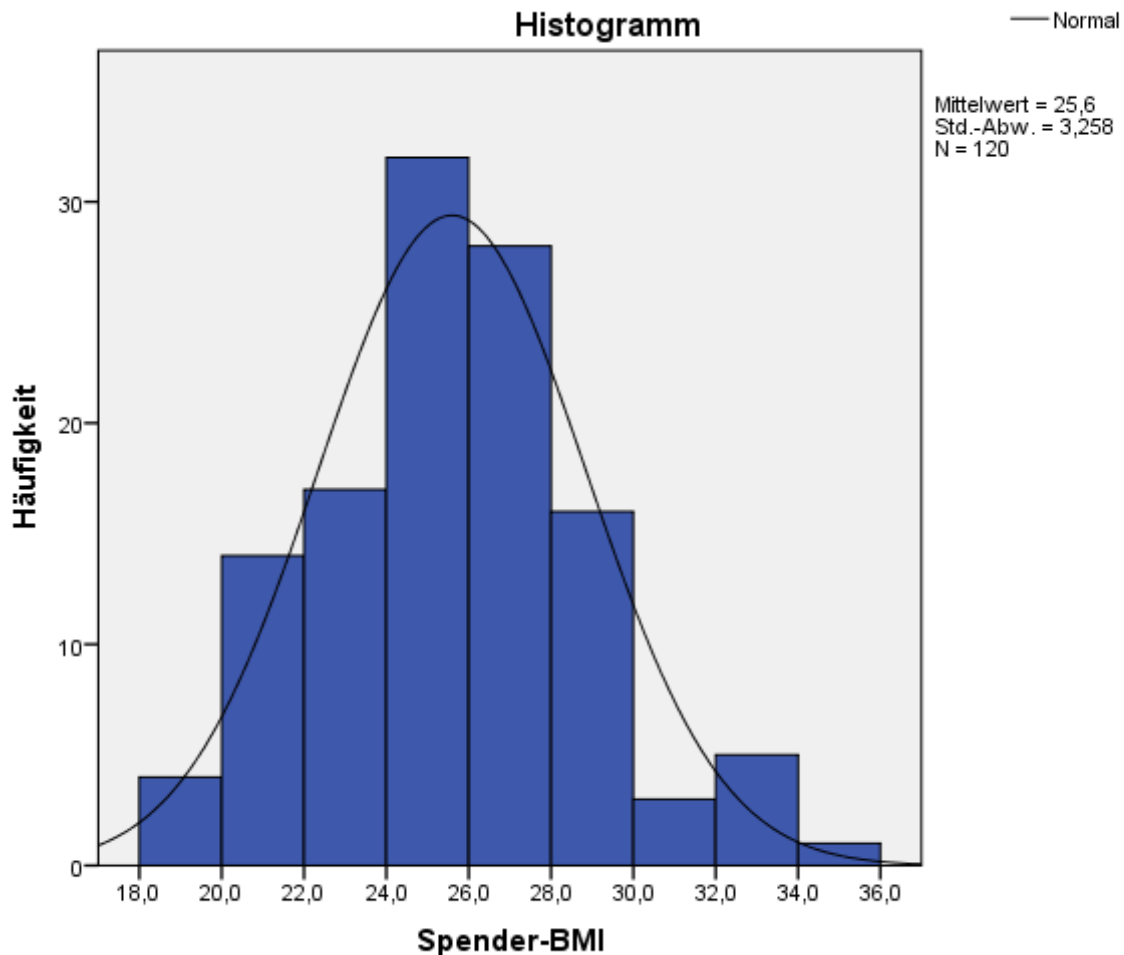


Abbildung 5; Verteilung der BMI-Werte aller Spender

Die postmortalen Spender waren im Mittel 174 cm groß (Median=175,0; Range 156-185), wogen 80 kg (Median=79,0; Range 55-120) und ihr BMI betrug 26,4 kg/m² (Median=26,1; Range 18,6-35,1). Damit lagen alle Werte über denen von Lebendspendern, die durchschnittlich 172 cm groß (Median=171,0; Range 158-190) und 73,6 kg schwer (Median=72; Range 53-105) waren und einen BMI von 24,7 kg/m² (Median=24,7; Range 18,7-32,8) aufwiesen.

Der Größenunterschied war nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,184$). Der Unterschied in der Gewichtsverteilung war signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,007$) und ebenso der des BMI (Levene-Test der Varianzgleichheit, $p=0,938$; t-Test, $p=0,006$).

Von den erhobenen Parametern über die Körperkonstitution gilt ein BMI über 30 kg/m² als ECD-Kriterium (Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG 2016). Es zeigte sich, dass sieben Leberspenden dieses Kriterium erfüllten, wobei vier davon von postmortalen Spendern und drei davon von Lebendspendern stammten.

5.1.3 Geschlechterverteilung der Lebendspender

In der Gruppe der Lebendspender waren 28 männlich und 32 weiblich.

5.1.4 Todesursachen der postmortalen Spender

Hinsichtlich der Todesursachen von Kadaverspendern wurden die drei Übergruppen des DRI übernommen und auf Abbildung 6 dargestellt: „intrakranielle Blutung/Ödem“, „intrakranielle Ischämie/Thrombose“, „Trauma“. Mit 63,33 % war die Kategorie „intrakranielle Blutung/Ödem“ am häufigsten vertreten.

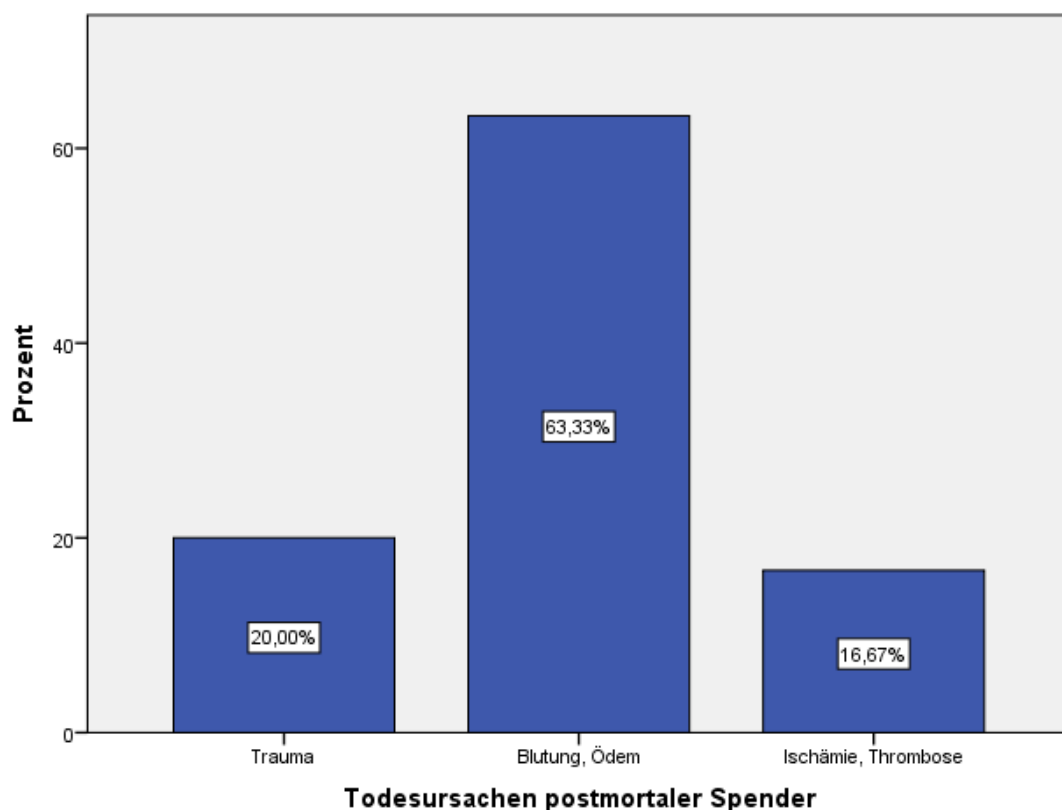


Abbildung 6; Verteilung der Todesursachen der postmortalen Spender

5.1.5 ITS-Liegedauer der postmortalen Spender

Die Liegedauer auf der ITS von Kadaverspendern vor der Leberspende betrug im Mittel 4,5 Tage (Median=3,0; Range 0-15). Abbildung 7 veranschaulicht die Liegedauer. Am häufigsten lagen Patienten zwei Tage lang auf der ITS.

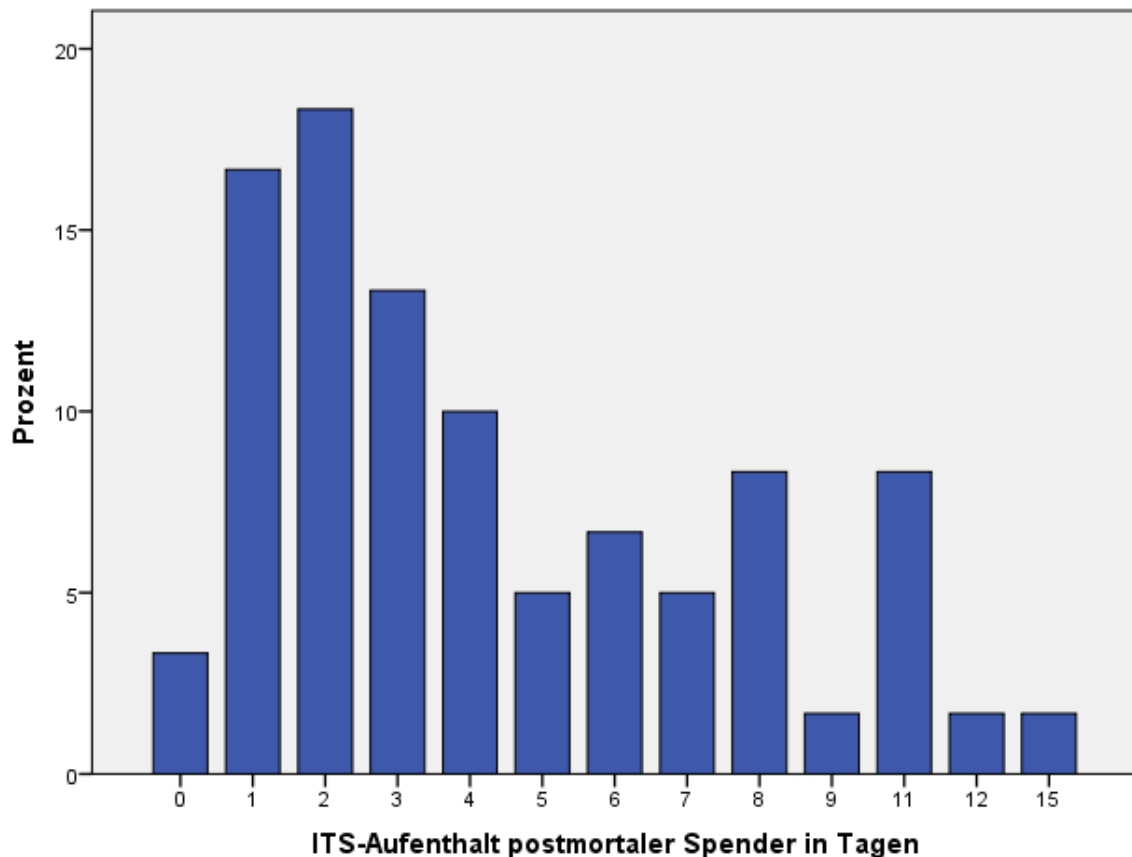


Abbildung 7; Dauer des ITS-Aufenthaltes der postmortalen Spender

Nach dem ECD gilt eine Spenderleber als marginal, sobald der Spender über sieben Tage auf der ITS verbracht hat (Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG 2016). Es lagen von 60 postmortalen Spendern 13 länger als sieben Tage auf der ITS.

5.1.6 Allokation von postmortalen Spenden

Je nachdem, wo die Spenderlebern von postmortalen Spendern explantiert wurden, wurden gemäß der DRI-Parameter drei Kategorien gebildet und auf Abbildung 8 dargestellt: „lokal“ (Jena), „regional“ (Thüringen), „national“ (Deutschland).

Mit 73,3 % kamen am meisten Organe aus ganz Deutschland, gefolgt von Organen aus Thüringen (23,3 %). Lediglich 3,3 % der Organe konnten direkt vor Ort in Jena gleichzeitig ex- und implantiert werden.

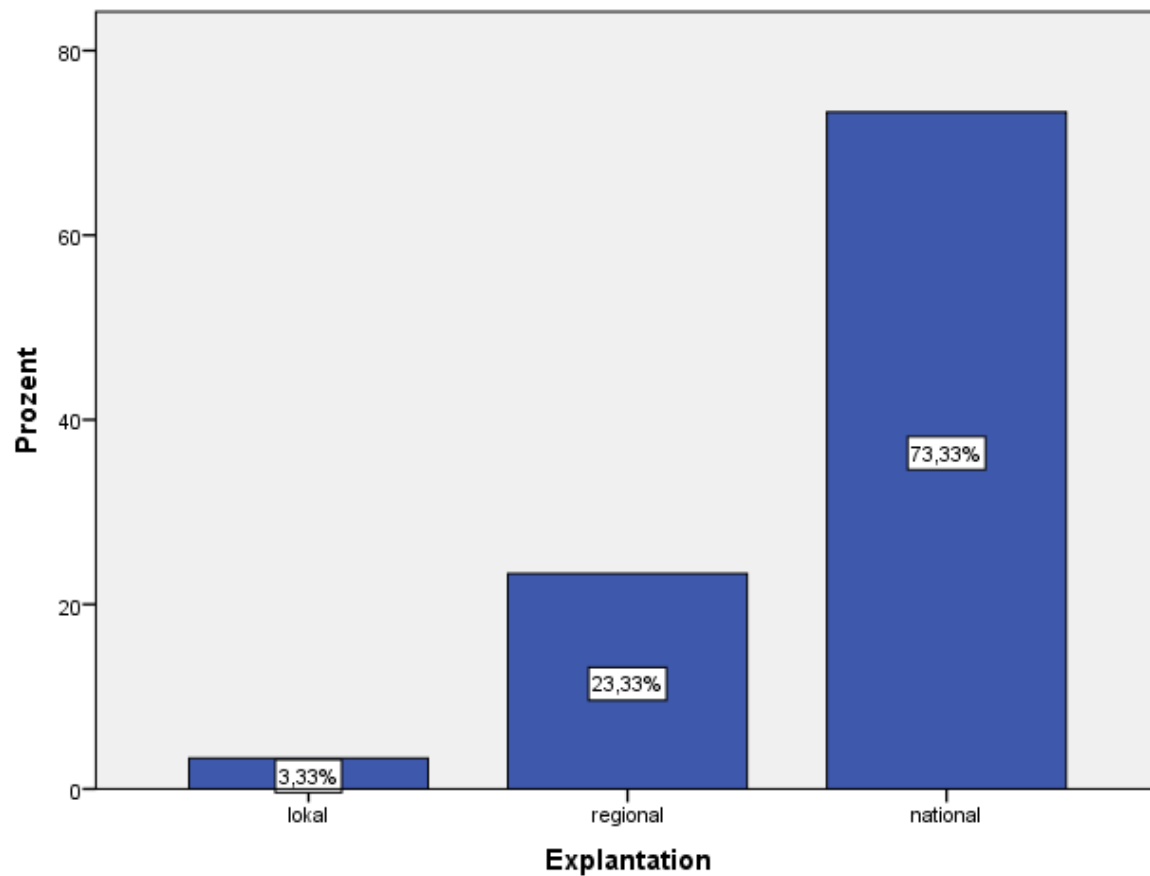


Abbildung 8; Verteilung der Explantationslokalisationen

5.1.7 kalte Ischämiezeit

Im Durchschnitt betrug die KIZ der LTX knapp neun Stunden (Median=9,0; Range 4-13) und die Werte wiesen eine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p=0,052$).

Zur vereinfachten Darstellung wurde die KIZ in „unter zehn Stunden“ und „ab zehn Stunden“ kategorisiert und auf Abbildung 9 dargestellt. Circa 72 % der Spenderorgane wiesen eine KIZ von weniger, und circa 28 % der Spenderorgane von mindestens zehn Stunden auf.

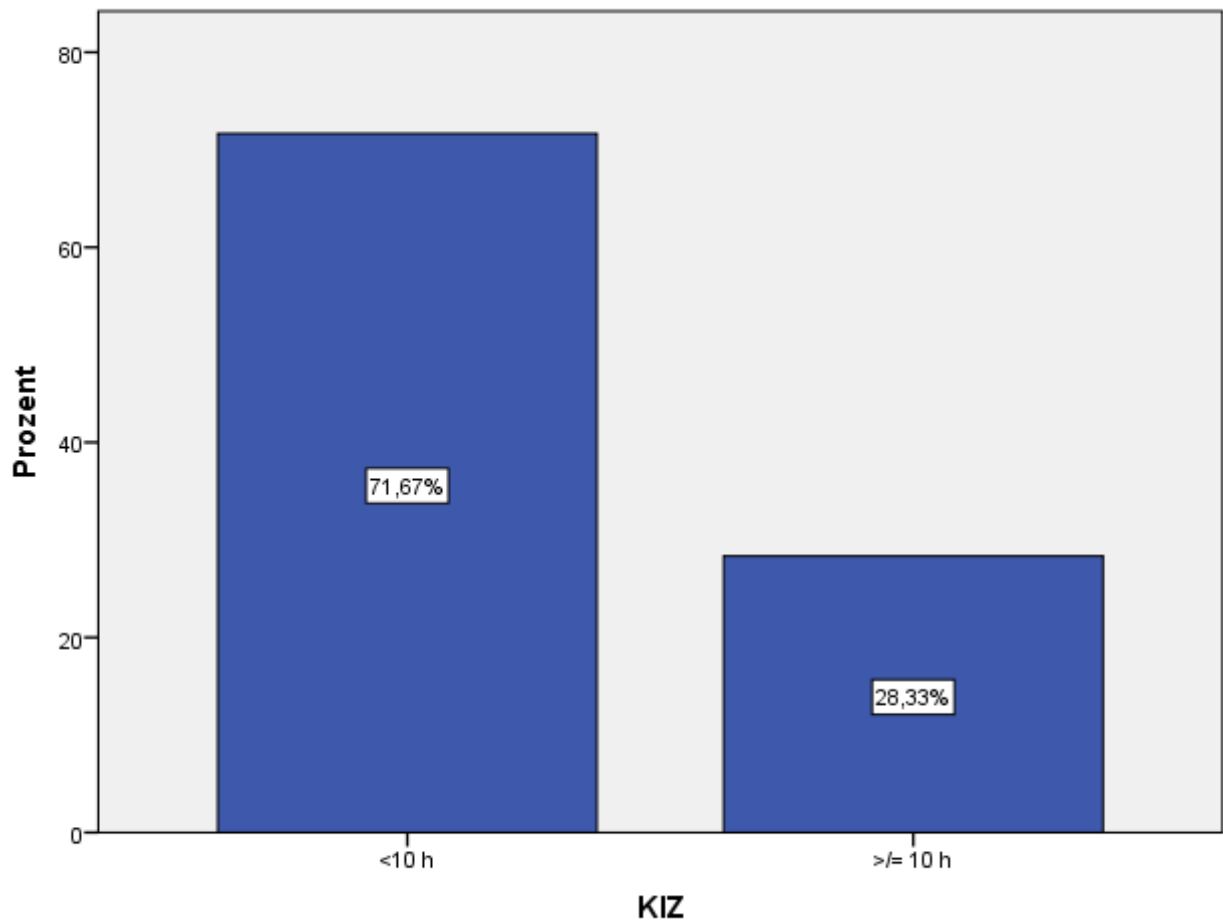


Abbildung 9; Verteilung der KIZ der LTX in den beiden Gruppen < 10 h und >= 10 h

Bei LL erfolgt die Implantation direkt nach der Explantation und es müssen keine langen Transportwege überbrückt werden. Dies spiegelte sich deutlich in der mittleren KIZ von knapp 29 Minuten (Median=25,0; Range 13-45) wider. Es konnte keine Normalverteilung der Werte verzeichnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p < 0,001$).

Der Unterschied der KIZ zwischen den beiden Transplantationsverfahren ist statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$).

5.1.8 Verteilung der DRI-Werte

Abbildung 10 zeigt, dass der DRI im Mittel 1,89 betrug (Median=1,86, Range 1,16-2,56). Am häufigsten hatten die betrachteten Patienten einen DRI zwischen 1,6 und 1,8.

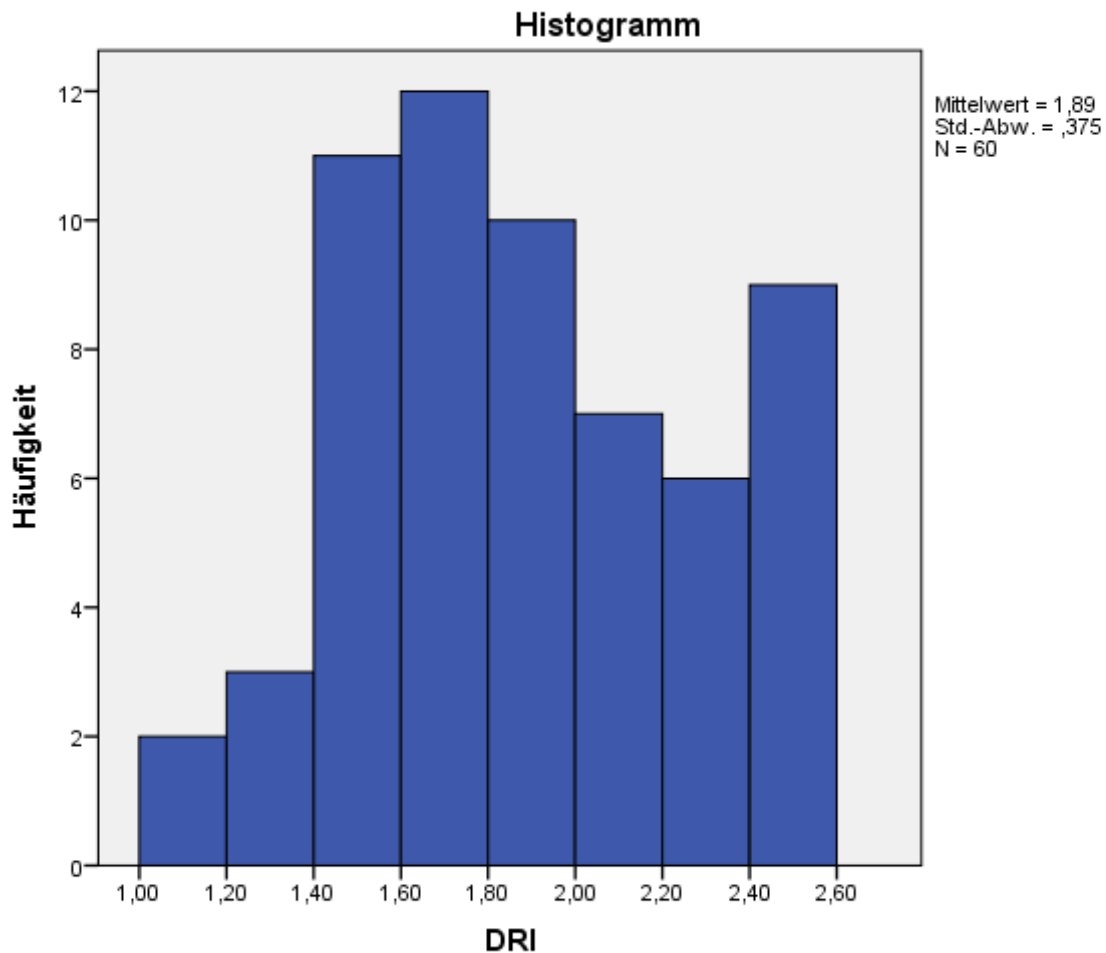


Abbildung 10; Verteilung der DRI-Werte

Da ein DRI von über 1,5 ein Organ als marginal kennzeichnet, wurde im Folgenden die Anzahl der LTX in den Gruppen DRI „bis 1,5“ und „über 1,5“ ausgewertet (Feng et al. 2006). Mit knapp 82 %, sprich 49 Stück, war ein Großteil der Leberspenden im Sinne des DRI nicht optimal.

5.1.9 ECD-Parameter

Vervollständigend zur bisherigen Darstellung einiger ECD-Parameter („Spenderalter“, „-BMI“, „ITS-Liegedauer“), wurden die restlichen Parameter untersucht, die ein Lebertransplantat als marginal kennzeichnen.

Das Serum-Natrium lag bei einem Durchschnittswert von circa 147 mmol/l (Median=147,5; Range 85-171). Das Serum-Bilirubin betrug im Durchschnitt 13,5 µmol (Median=10,15; Range 3-42). Die Leberwerte ASAT bzw. ALAT waren im Mittel circa 65 U/l (Median=45,5; Range 8-351) bzw. circa 54 U/l (Median=30,0; Range 7-588) hoch. Bei der Datenerhebung zum Verfettungsgrad der transplantierten Lebern wurde ersichtlich, dass keine davon einen Verfettungsgrad von über 40 % aufwies.

Der festgesetzte Bilirubin-Grenzwert von 51,3 µmol/l wurde von keinem der Patienten überschritten (Maximum: 42 µmol/l). Wie viele Spender innerhalb der ECD-Parameter „Serum-Natrium“, „ASAT“ und „ALAT“ jeweils über dem Referenzbereich lagen, wird in der folgenden Tabelle 1 veranschaulicht.

	Natrium	ASAT	ALAT
Standard-Organ	58	53	54
ECD-Organ	2	7	6

Tabelle 1; Anzahl der ECD-Organen bezüglich der Natrium-, ASAT- und ALAT-Werte

Nachdem zu den jeweiligen ECD-Parametern getrennt aufgezeigt wurde, wie viele Spender bei diesem Parameter einen erhöhten Wert aufwiesen, wurde nun die definitive Anzahl an ECDs ermittelt, indem pro Spender alle betreffenden Werte zusammen analysiert wurden. Sobald mindestens ein Kriterium zutraf, galt der Spender als ECD.

Tabelle 2 zeigt, dass insgesamt 43 von 60 LTX im Rahmen des ECD's transplantiert wurden.

Anzahl zutreffender ECD-Kriterien	Anzahl postmortale Spender	Anzahl ECD-Organen
0	17	0
1	32	43
2	10	
3	1	

Tabelle 2; Anzahl der ECD-Organen

5.2 Verteilung der erfassten Merkmale auf Empfängerseite

5.2.1 Alter und Grunderkrankung

Das Empfängeralter und dessen Grunderkrankung wurde bei der Stichprobenauswahl berücksichtigt. Es wurde darauf geachtet, dass in beiden Patientengruppen das Durchschnittsalter so identisch wie möglich blieb, und gleich viele Lebermalignom- wie Zirrhosepatienten aufgenommen wurden.

Deshalb betrug das Durchschnittsalter in beiden Gruppen 55 Jahre (Median (LTX)=58; Range (LTX) 25-71; Median (LL)=57,5; Range (LL) 18-72). In beiden Stichproben waren je 31 Patienten mit einem Malignom und 29 mit einer Zirrhose vertreten.

5.2.2 Größe, Gewicht, BMI

Die Größenverteilung war jeweils normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p(\text{LTX})=0,200$, $p(\text{LL})=0,200$). Abbildung 11 zeigt die Größenverteilung aller Empfänger.

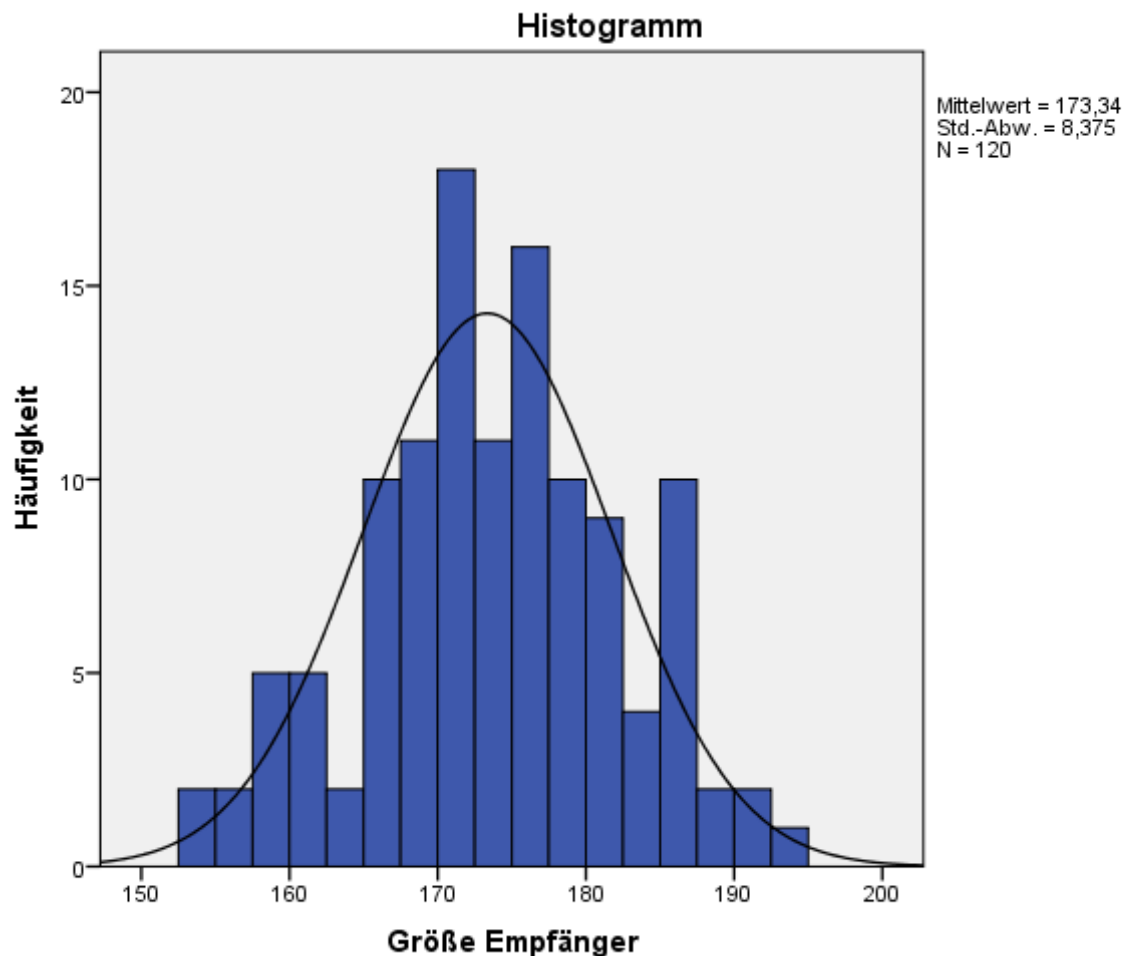


Abbildung 11; Größenverteilung aller Empfänger

Die Gewichtsverteilung der Empfänger war ebenso in beiden Gruppen normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p(LL)=0,200$; $p(LTX)=0,193$). Abbildung 12 zeigt die Verteilung des Körpergewichtes für alle Empfänger.

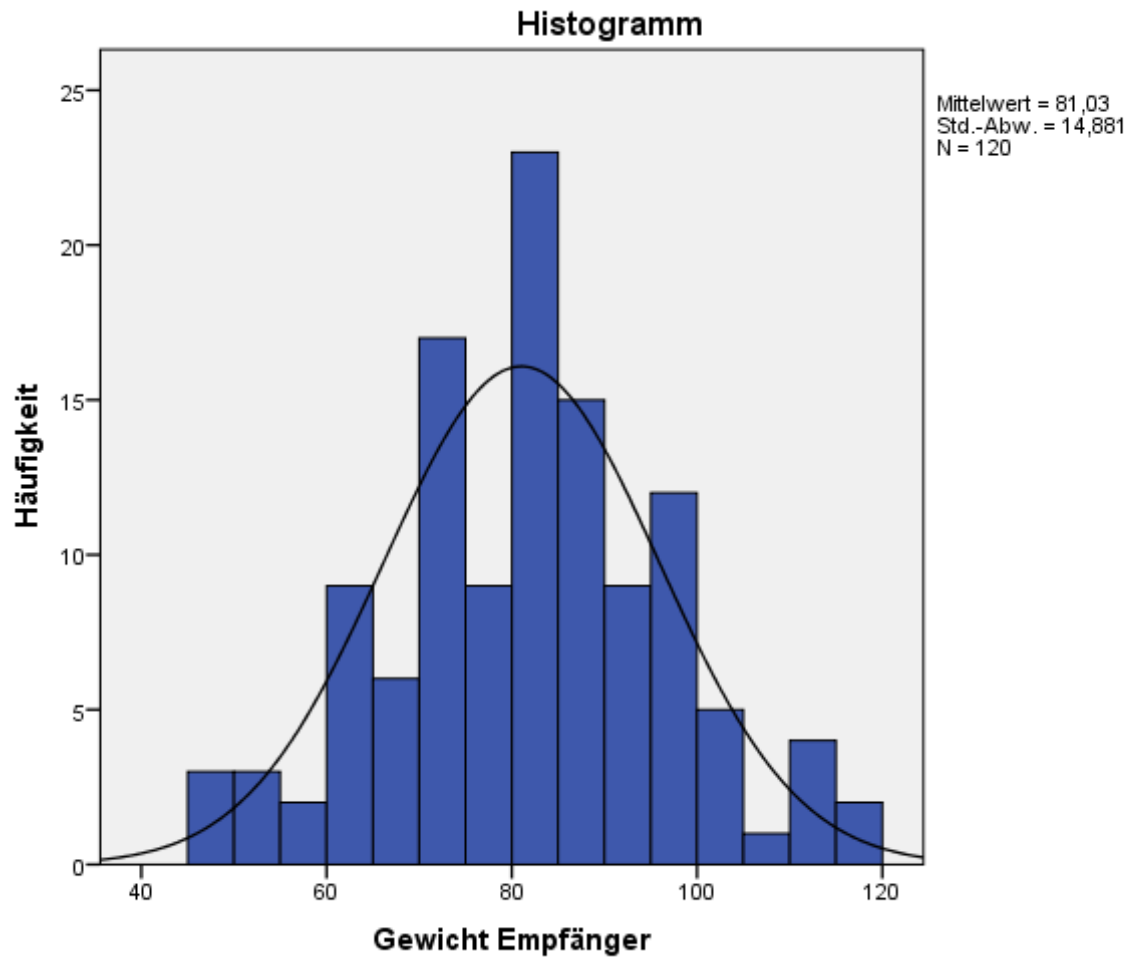


Abbildung 12; Verteilung des Körpergewichtes aller Empfänger

Auch der BMI war bei Empfängern von LL und von LTX normalverteilt (Kolmogorov-Smirnoff-Index, $p(\text{LTX})=0,200$, $p(\text{LL})=0,200$). Auf Abbildung 13 zu sehen ist die Verteilung des BMI's aller Empfänger.

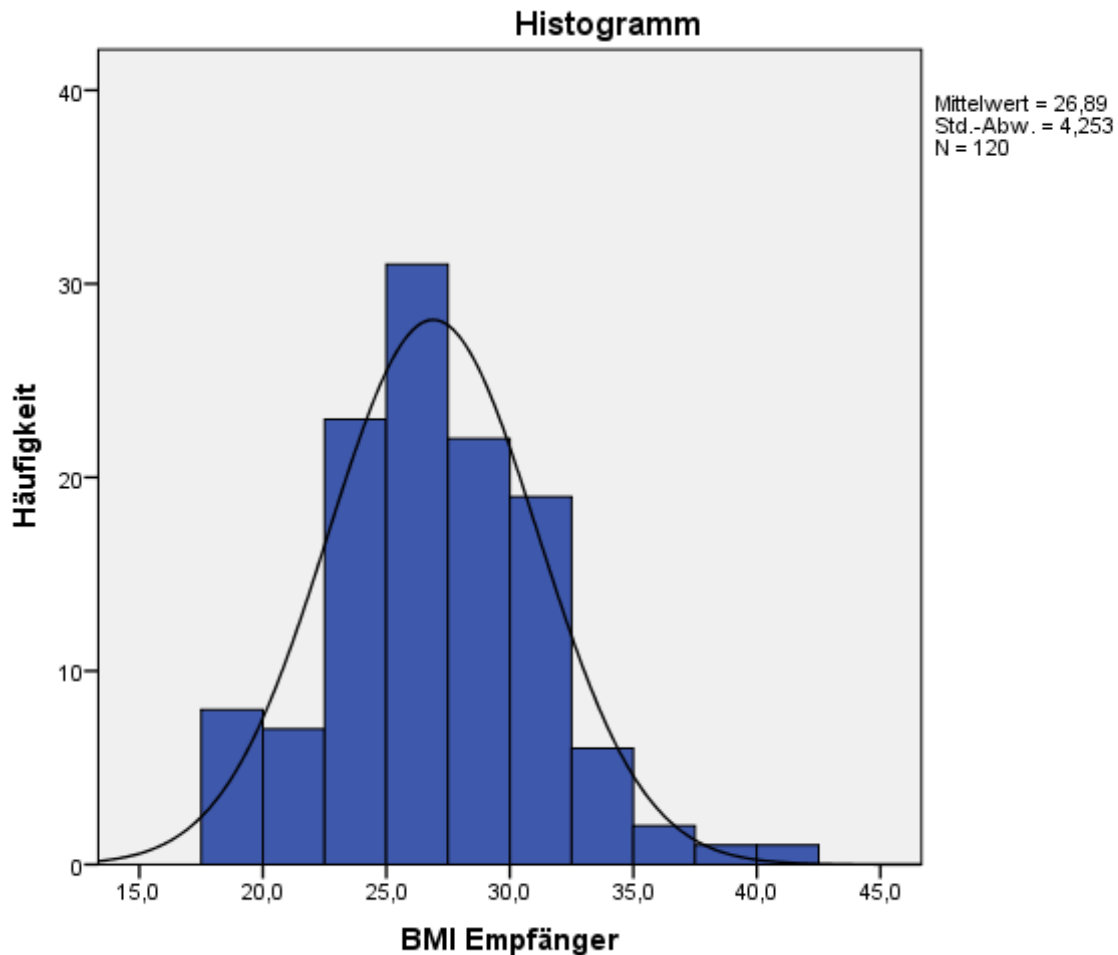


Abbildung 13; Verteilung der BMI-Werte aller Empfänger

Die Werte der Empfänger einer LTX lagen über denen einer LL: Größe: 174 cm (Median=175,0; Range 154-194); Gewicht: 82,3 kg (Median=82,0; Range 54-115); BMI: 27,1 kg/m² (Median=27,0; Range 18,6-35,3). Empfänger einer LL waren im Mittel 172,6 cm groß (Median=173; Range 158-190), wogen 79,8 kg (Median=80,0; Range 46-117) und hatten einen BMI von 26,7 kg/m² (Median=26,5; Range 17,5-41,5).

Der Größenunterschied stellte sich als nicht signifikant heraus (Levene-Test der Varianzgleichheit, $p=0,308$; t-Test, $p=0,304$). Für den Gewichtsunterschied und denjenigen beim BMI galt dasselbe (Levene-Test der Varianzgleichheit, $p(\text{Gewicht})=0,554$, $p(\text{BMI})=0,755$; t-Test, $p(\text{Gewicht})=0,363$, $p(\text{BMI})=0,690$).

5.2.3 Geschlechterverteilung

In der Empfängerpopulation lag eine Mehrheit des männlichen Geschlechts vor. Von 120 Patienten waren 90 männlich.

Wie in Tabelle 3 zu sehen, betrug der Männeranteil in der Gruppe der Empfänger einer LL 73,3 %, in der Vergleichsgruppe war der Männeranteil mit 76,7 % vertreten.

Die Verteilung innerhalb der Vergleichsgruppen unterschied sich nicht signifikant, es gab keinen Zusammenhang zwischen dem Transplantationsverfahren und der Geschlechterverteilung (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p=0,673$).

	weiblich		männlich	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Empfänger einer LL	16	26,7	44	73,3
Empfänger einer LTX	14	23,3	46	76,7

Tabelle 3; Geschlechterverteilung der Empfänger innerhalb der Vergleichsgruppen

5.2.4 MELD-Score

Bei der Auswertung der Verteilung der erfassten MELD-Scores wurden von 60 Empfängern einer LL acht Patienten ausgeschlossen. Bis vor Oktober 2005 wurden in Jena noch keine Daten über den MELD-Score erhoben und die MELD-Scores bei diesen vor Oktober transplantierten Patienten waren deshalb noch nicht vorhanden. Dasselbe traf für einen Patienten der 60 Empfänger einer LTX zu.

Die MELD-Score-Werte zeigten sich in beiden Gruppen als nicht normalverteilte Daten (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p(\text{LTX}) < 0,001$, $p(\text{LL}) = 0,012$).

Mit einem MELD-Score von durchschnittlich 15,71 (Median=15,5; Range 6-36) bei Empfängern einer LL lag dieser unter dem Durchschnittswert von 20,2 (Median=13,0; Range 6-40) bei Empfängern einer LTX. Der Unterschied der MELD-Scores zwischen den beiden Transplantationsverfahren zeigte sich als nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,215$).

5.3 Vergleich postoperativer Ergebnisse der Transplantationsverfahren

5.3.1 Re-Transplantation

Der Transplantationserfolg kann vom Auftreten der Notwendigkeit einer Re-Transplantation abhängig gemacht werden. In der Gruppe der LL fällt in Tabelle 4 auf, dass hier mit 11,7 % im Vergleich zu 6,7 % in der Gruppe der LTX fast doppelt so häufig retransplantiert werden musste. Obwohl demnach ein Trend erkennbar war, war dieser Unterschied nicht signifikant, es bestand also kein Zusammenhang zwischen einer LL und dem Auftreten von Re-Transplantationen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, $p=0,343$).

		Re-Transplantation nein	Re-Transplantation ja
LL	Anzahl	53	7
	Prozent	88,3	11,7
LTX	Anzahl	56	4
	Prozent	93,3	6,7
beide	Anzahl	109	11
	Prozent	90,8	9,2

Tabelle 4; Re-Transplantationen innerhalb der beiden Vergleichsgruppen

5.3.2 Todesfälle

5.3.2.1 postoperativ Verstorbene

Es verstarben zwölf der transplantierten Patienten direkt postoperativ. Insgesamt entsprach dies einem Gesamtanteil von zehn Prozent. Fünf davon waren Empfänger postoperativer Spenden, sieben davon Empfänger von LL.

5.3.2.2 Verstorbene nach Langzeitbeobachtung

Wie viele Patienten zusätzlich im weiteren Verlauf verstarben, zeigt Tabelle 5. Es verstarben einschließlich der postoperativ Verstorbenen rund 34 % der Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Rund zwölf Prozent mehr Empfänger einer LL verstarben als Empfänger einer LTX (Abbildung 14). Trotz des hierbei erkennbaren Trends ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang darstellen (Chi-Quadrat-Test nach Pearson; $p=0,178$).

	Anzahl verstorben	Prozent verstorben	nicht verstorben
LL	24	40	36
LTX	17	28,3	43
beide	41	34,2	79

Tabelle 5; Verstorbene nach Langzeitbeobachtung innerhalb der Vergleichsgruppen

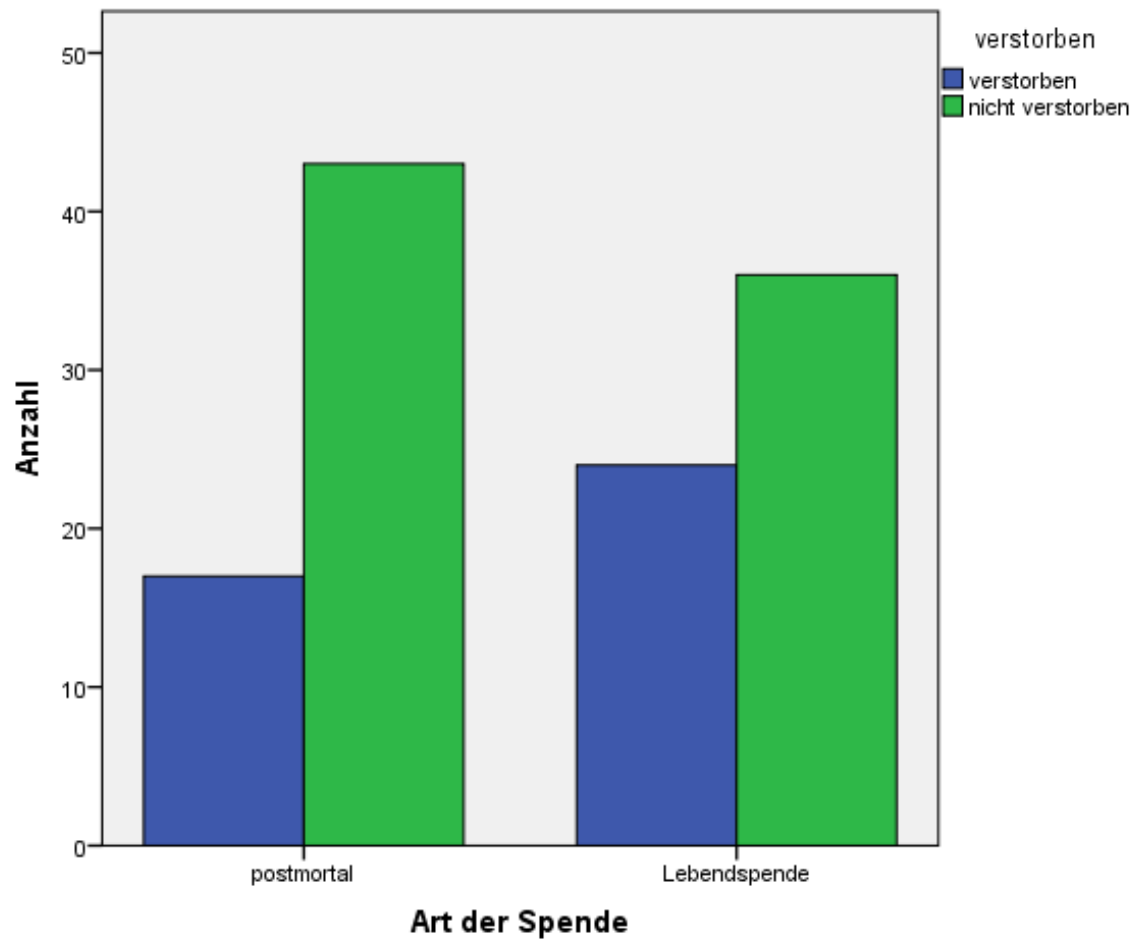


Abbildung 14; Verstorbene nach Langzeitbeobachtung innerhalb der Vergleichsgruppen

5.3.2.3 Todesursachen

Insgesamt betrachtet verstarben am meisten Patienten am Rezidiv des Leberkarzinoms, wie Abbildung 15 zeigt.

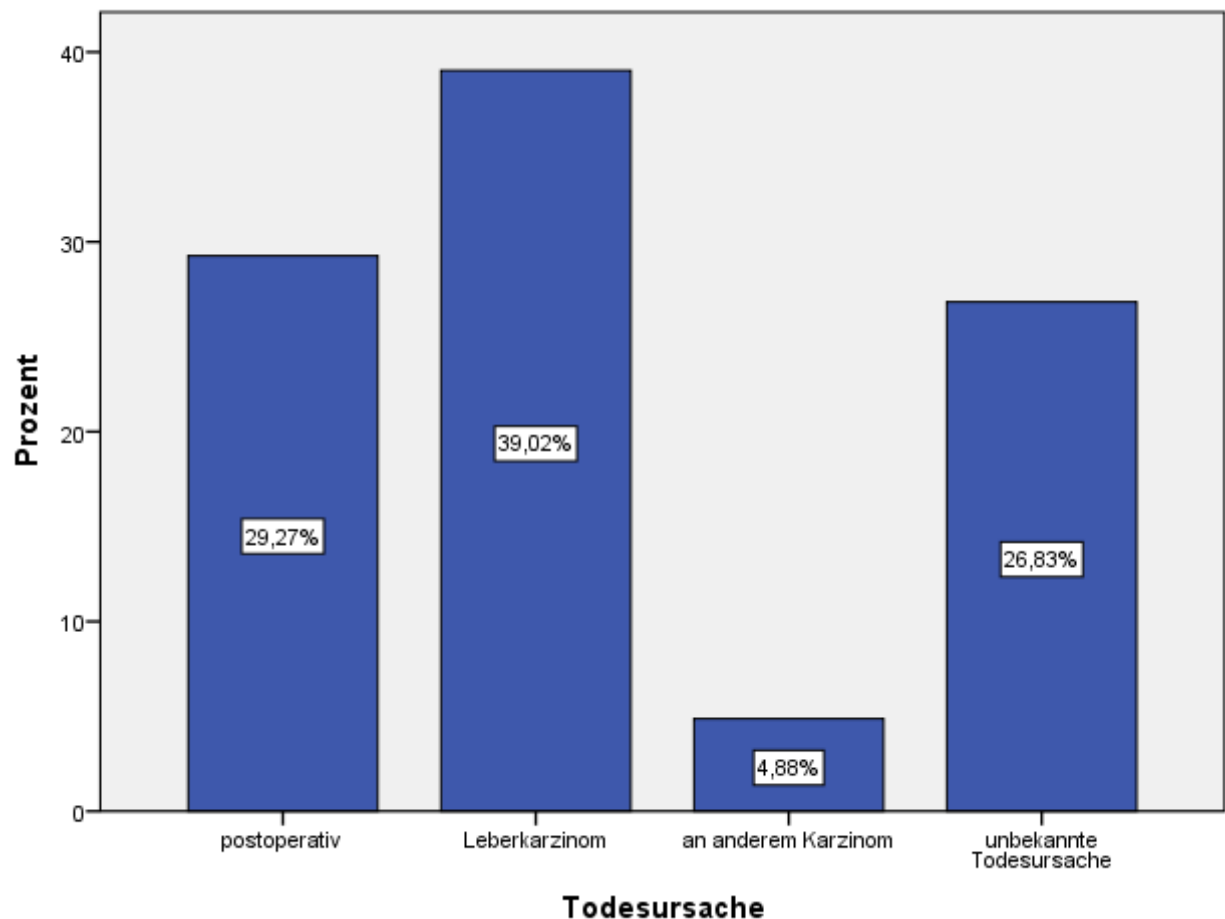


Abbildung 15; Todesursachenverteilung aller verstorbenen Empfänger

Die meisten Patienten mit einer LTX verstarben, wie in Tabelle 6 zu sehen, am Leberkarzinom und postoperativ.

Todesursache	Anzahl
am Leberkarzinom	5
postoperativ	5
andere Todesursache	5
an anderem Karzinom	2

Tabelle 6; Häufigkeit der Todesursachen von Empfängern einer LTX

Patienten mit einer LL verstarben am häufigsten am Leberkarzinom (Tabelle 7). Am zweithäufigsten verstarben die Empfänger einer LL direkt postoperativ.

Todesursache	Anzahl
am Leberkarzinom	11
postoperativ	7
andere Todesursache	6
an anderem Karzinom	0

Tabelle 7; Häufigkeit der Todesursachen von Empfängern einer LL

Die führenden Todesursachen waren in beiden Gruppen gleich.

5.3.3 Überleben

5.3.3.1 mittleres Überleben

Die mittlere Überlebensdauer aller Empfänger betrug 51,83 Monate (Median=50,0; Range 0-139).

Die der Empfänger einer LL lag bei 51,33 Monaten (Median=52,0; Range 0-139) und die der Empfänger einer LTX betrug 52,33 Monate (Median=47,5; Range 0-121). Dieser Unterschied war nicht signifikant (Levene-Test der Varianzgleichheit, $p=0,688$; t-Test, $p=0,878$).

5.3.3.2 Langzeitüberleben

Zur Beschreibung des Langzeitüberlebens wurden alle postoperativ verstorbenen Fälle ausgeschlossen.

Innerhalb dieser Stichprobe lag die mittlere Überlebensdauer bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei 57,5 Monaten (Median=54,0; Range 4-139).

In der Gruppe der Empfänger einer LTX betrug die mittlere Überlebenszeit rund 57 Monate (Median=50,0; Range 4-121). Empfänger einer LL überlebten im Mittel 58 Monate (Median=55,0; Range 4-139). Dieser Unterschied stellte sich als nicht statistisch signifikant heraus (Levene-Test der Varianzgleichheit, $p=0,972$; t-Test, $p=0,882$).

5.4 Quantifizierung des Einflusses einzelner Parameter auf das Überleben

Folgende Parameter wurden auf den Einfluss auf das Langzeitüberleben geprüft:

1. Transplantationsverfahren
2. Auf Spenderseite:
 - Alter
 - Körpergröße
 - BMI
 - Geschlecht der Lebendspender
 - Todesursache der postmortalen Spender
 - ITS-Liegedauer der postmortalen Spender
 - Allokation von postmortalen Spenden
 - KIZ postmortalen Spenderorgane
 - DRI postmortalen Spender
 - ECD-Status postmortalen Spender
3. Auf Empfängerseite:
 - Alter
 - BMI
 - Grunderkrankung
 - MELD-Score

Bei den untersuchten Populationen handelte es sich ebenso um alle Fälle, ausgeschlossen der postoperativ verstorbenen Empfänger.

5.4.1 Transplantationsverfahren

Das angewandte Transplantationsverfahren wurde in Bezug auf das mediane Überleben gesetzt (Abbildung 16). Es zeigte sich keine Signifikanz für eine reduzierte oder bessere Gesamtüberlebensrate eines Transplantationsverfahrens (Log Rank, $p=0,264$; Kaplan-Meier-Schätzer (insg.)= 61,9 % +/- 6,4 St.abw.; Kaplan-Meier-Schätzer (LL)= 57,3 % +/- 8,8 St.abw.; Kaplan-Meier-Schätzer (LTX)= 66,2 % +/- 9,3 St.abw.).

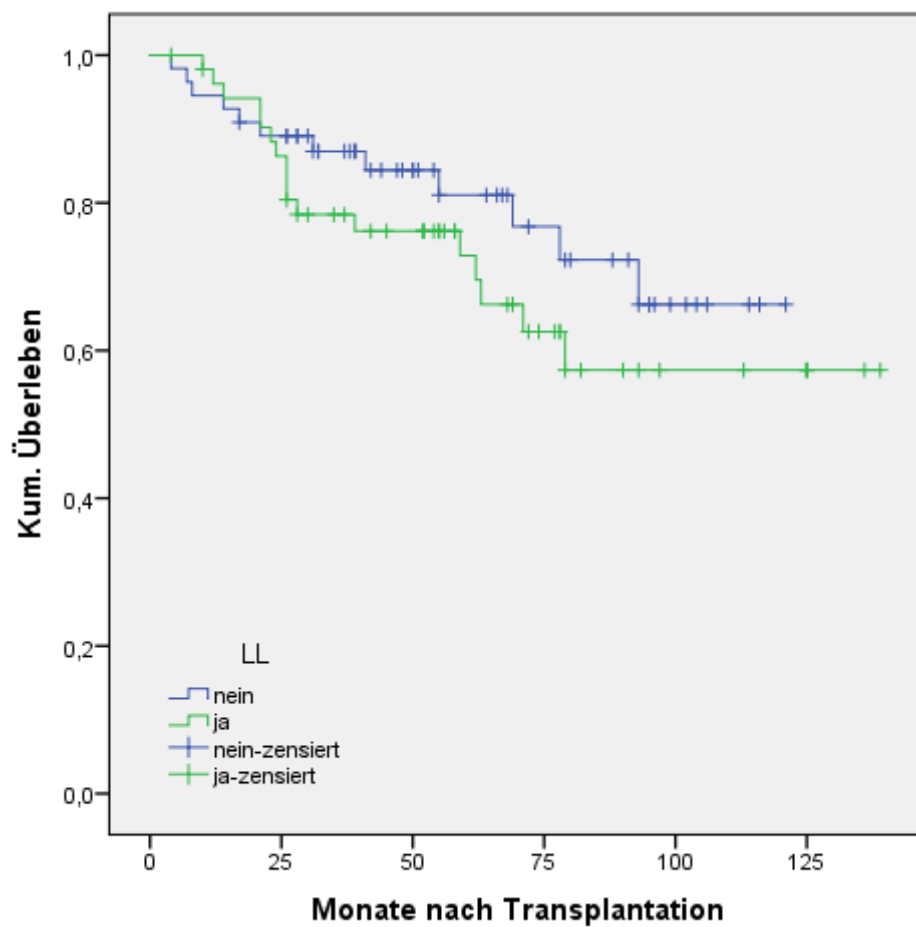


Abbildung 16; Einfluss des Transplantationsverfahrens auf das Überleben ($p=0,264$)

5.4.2 Einfluss der Spenderparameter auf das Langzeitüberleben

5.4.2.1 Alter

Anders als beim ECD wurde zur Bildung der Vergleichsgruppen die Grenze nicht bei 65 Jahren gesetzt, sondern beim Medianwert der jeweiligen Spendergruppen, damit die Vergleichsgruppen möglichst gleich groß blieben.

Bei den postmortalen Spendern, dessen Empfänger nicht direkt postoperativ verstarben, lag der Median bei 58 Jahren (Range 17-80).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen den Vergleichsgruppen (Abbildung 17; Log Rank, $p=0,042$).

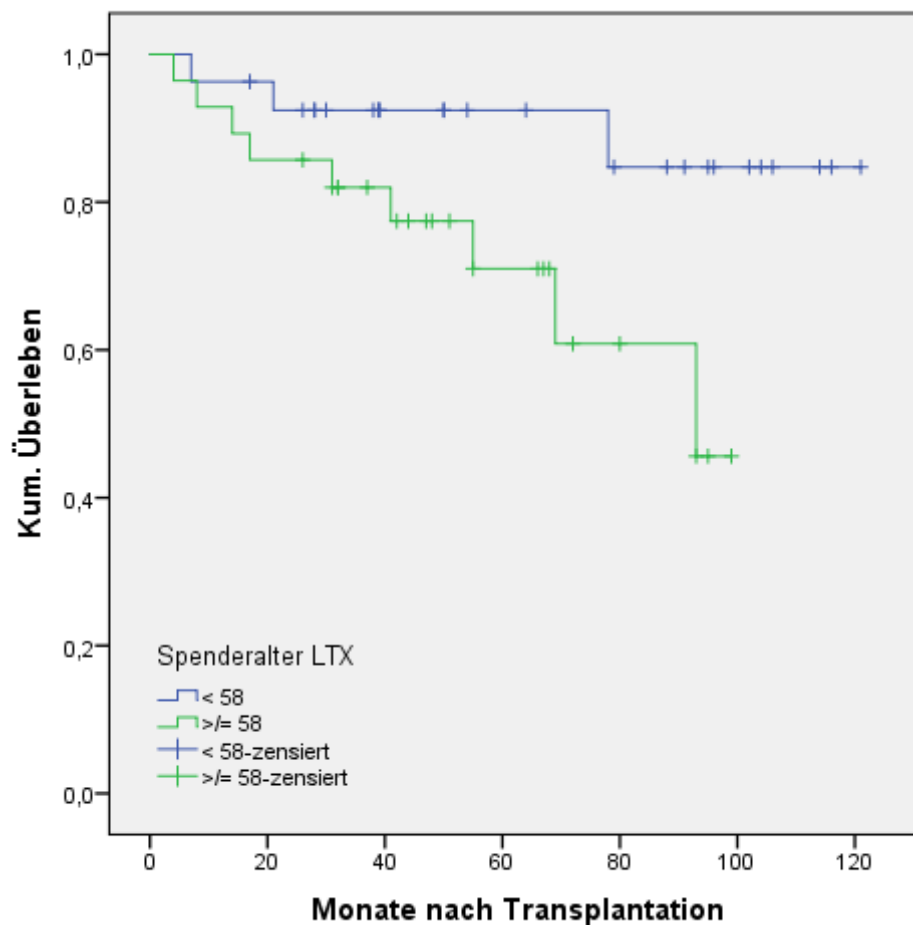


Abbildung 17; Einfluss des Spenderalters auf das Überleben nach LTX ($p=0,042$)

Das Ergebnis bestätigt den hohen Stellenwert des Spenderalters bei LTX und rechtfertigt die Bezeichnung des Spenderalters als DRI- und ECD-Parameter.

Bei den Lebendspendern lag der Median bei 40 Jahren (Range 22-63). Zwischen den beiden Vergleichsgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben (Abbildung 18; Log Rank, $p=0,294$). Eine Tendenz zu einem schlechterem Überleben bei älteren Spendern konnte nicht ausgeschlossen werden.

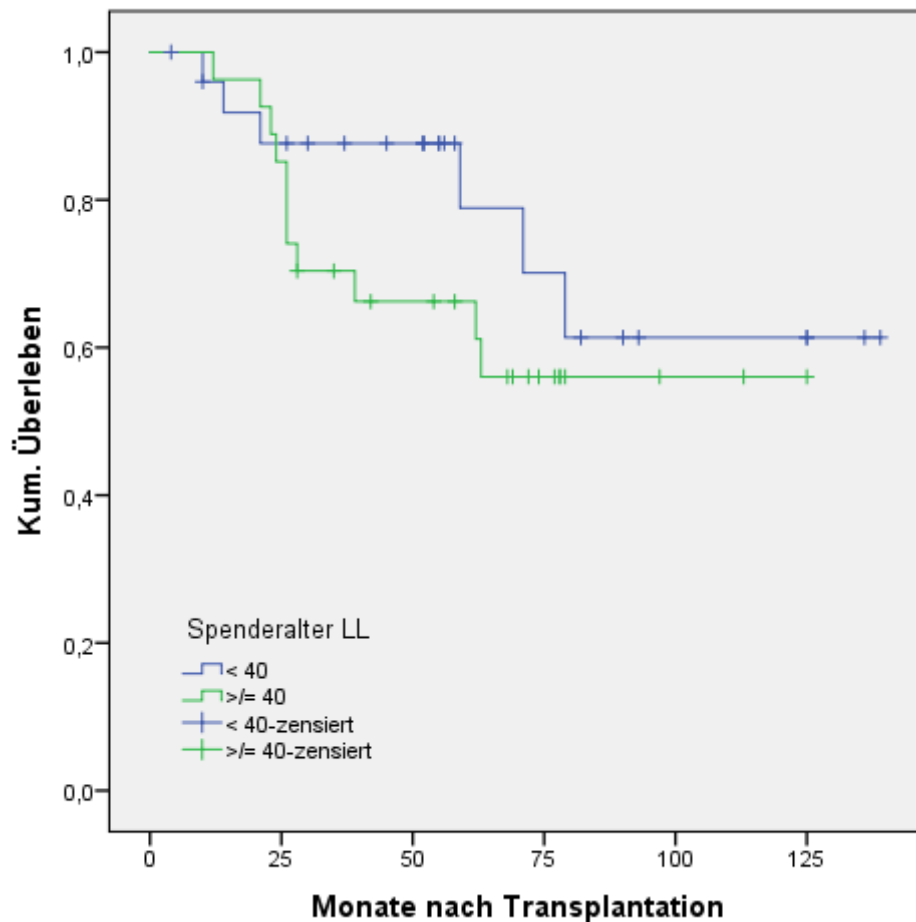


Abbildung 18; Einfluss des Spenderalters auf das Überleben nach LL ($p=0,294$)

5.4.2.2 Größe

Postmortale Spender wiesen eine mediane Größe von 175 cm auf. Anders als der DRI den Einfluss der Spendergröße deklariert, spielte die Größe des Spenders hier keine signifikante Rolle (Log Rank, $p=0,292$). Bei Lebendspendern (Median=171) zeigte die Größe ebenso keinen relevanten Einfluss auf das Überleben (Log Rank, $p=0,981$).

5.4.2.3 BMI

Die Klassifikation der BMI-Vergleichsgruppen in BMI „bis 30 kg/m²“ bzw. „über 30 kg/m²“, wie es der ECD vorsieht, war aufgrund von zu unverhältnismäßig großen Vergleichsgruppen nicht sinnvoll. Daher wurde der Median als Grenzwert definiert und bildete so die auf Abbildung 19 dargestellten Vergleichsgruppen.

Den BMI betreffend zeigte sich weder bei der Betrachtung der Empfänger einer LL ein signifikanter Einfluss auf das Überleben (Median=24,7 kg/m²; Log Rank, p=0,938), noch bei Empfängern einer LTX (Median=26,2 kg/m²; Log Rank, p=0,685).

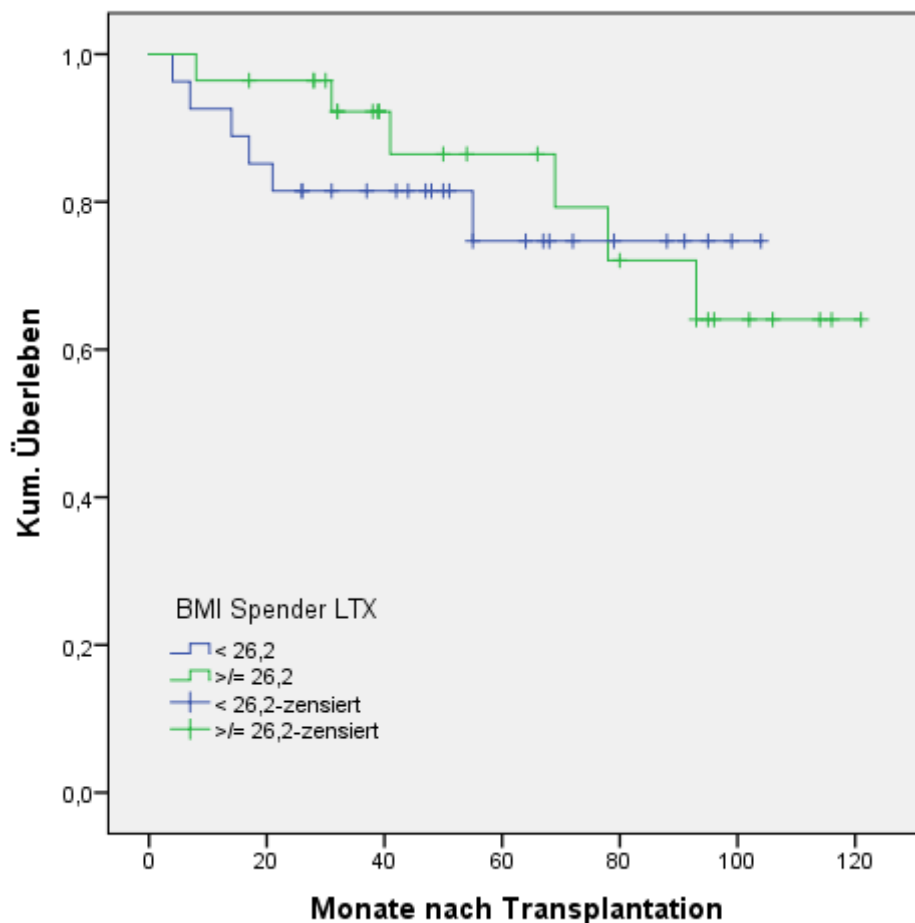


Abbildung 19; Einfluss des Spender-BMI's auf das Überleben nach LTX (p=0,685)

5.4.2.4 Geschlecht Lebendspender

Da bei der Geschlechterverteilung nur die der Lebendspender bekannt war, konnte hier nur der Zusammenhang des Geschlechtes mit dem Überleben der LL geprüft werden, der hierbei als nicht signifikant ausfiel (Log Rank, p=0,901).

5.4.2.5 Todesursache der postmortalen Spender

Die Abbildung 20 zum Überleben von Empfängern einer LTX sagt aus, dass die Todesursache des Spenders darauf keinen signifikanten Einfluss nahm (Log Rank, $p=0,702$).

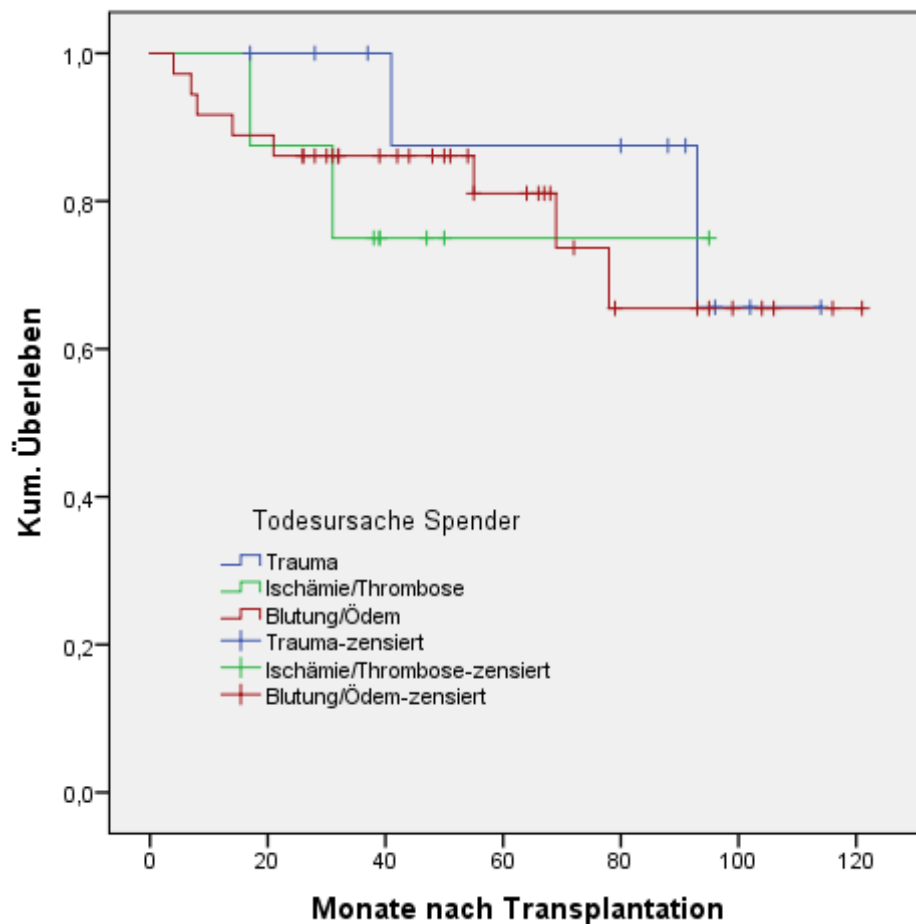


Abbildung 20; Einfluss der Spender-Todesursache auf das Überleben nach LTX ($p=0,702$)

5.4.2.6 ITS-Liegedauer der postmortalen Spender

Bei der Aufteilung der Stichprobe in ITS-Aufenthalt „bis sieben Tage“ und „länger als sieben Tage“, wie es der ECD vorsieht, ergaben sich unverhältnismäßig große Vergleichsgruppen und die Vergleichsgruppen wurden deshalb beim Median (vier Tage) getrennt.

Es ergab sich für die daraus resultierenden Vergleichsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Einfluss auf das Überleben (Log Rank, $p=0,503$).

5.4.2.7 Allokation von postmortalen Spenden

Hinsichtlich der Allokation der LTX wurde zwischen den beiden Gruppen „regional“ und „national“ unterschieden, da die Stichprobe für die lokalen Transplantationen zu klein ausfiel. Dabei machte es keinen signifikanten Unterschied, ob das gespendete Organ aus dem regionalen oder nationalen Umfeld kam (Abbildung 21; Log Rank, $p=0,452$).

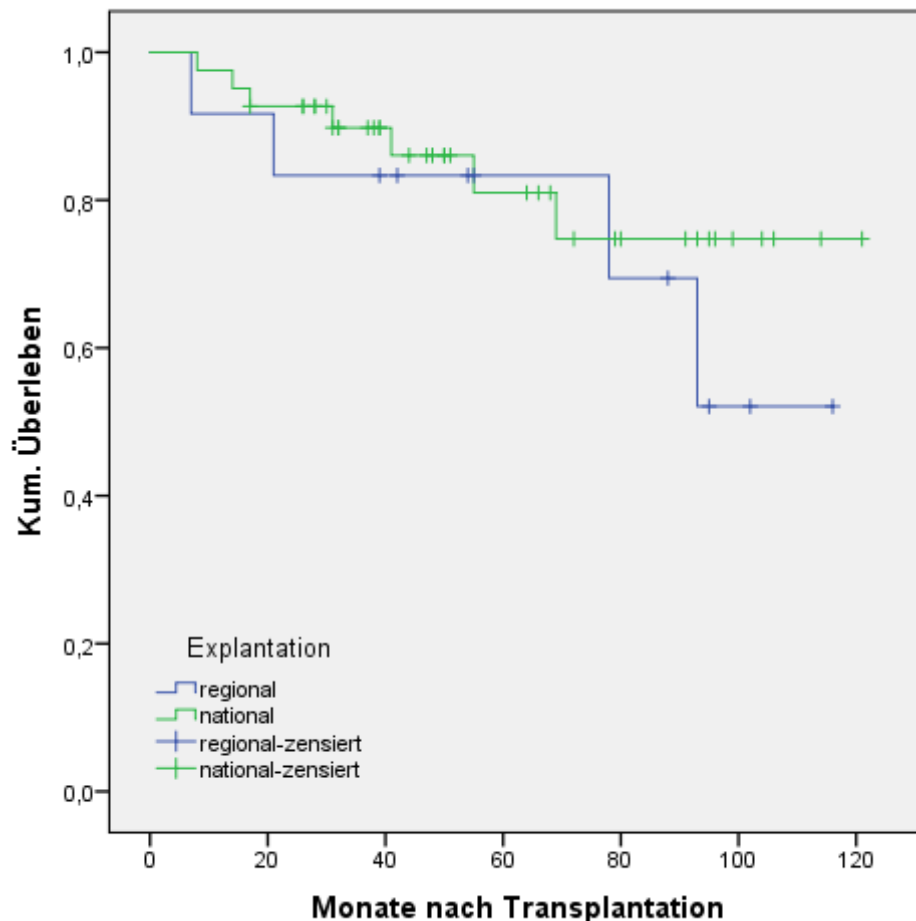


Abbildung 21; Einfluss des Ortes der Explantation auf das Überleben nach LTX ($p=0,452$)

5.4.2.8 kalte Ischämiezeit

Die KIZ in den Gruppen „bis neun Stunden“ und „länger als neun Stunden“ hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach LTX (Log Rank, $p=0,757$). Die nach dem Median gebildeten Gruppen innerhalb der LL („bis 25 Minuten“ und „länger als 25 Minuten“) wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Überleben auf (Log Rank, $p=0,622$).

5.4.2.9 DRI

Die Grenze zur Bildung der Vergleichsgruppen bezüglich des DRI wurde bei einem DRI-Wert von 1,5 gesetzt (Abbildung 22). Es ließ sich ein Trend beschreiben, der besagt, dass DRI-Werte bis 1,5 mit einem besseren Überleben assoziiert waren, als Werte von größer als 1,5. Es war jedoch kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (Log Rank, $p=0,139$). Auch wenn man die Grenze höher setzte (Median=1,91), um vergleichbarere Gruppengrößen zu bilden, ergab sich keine statistische Signifikanz (Log Rank, $p=0,882$).

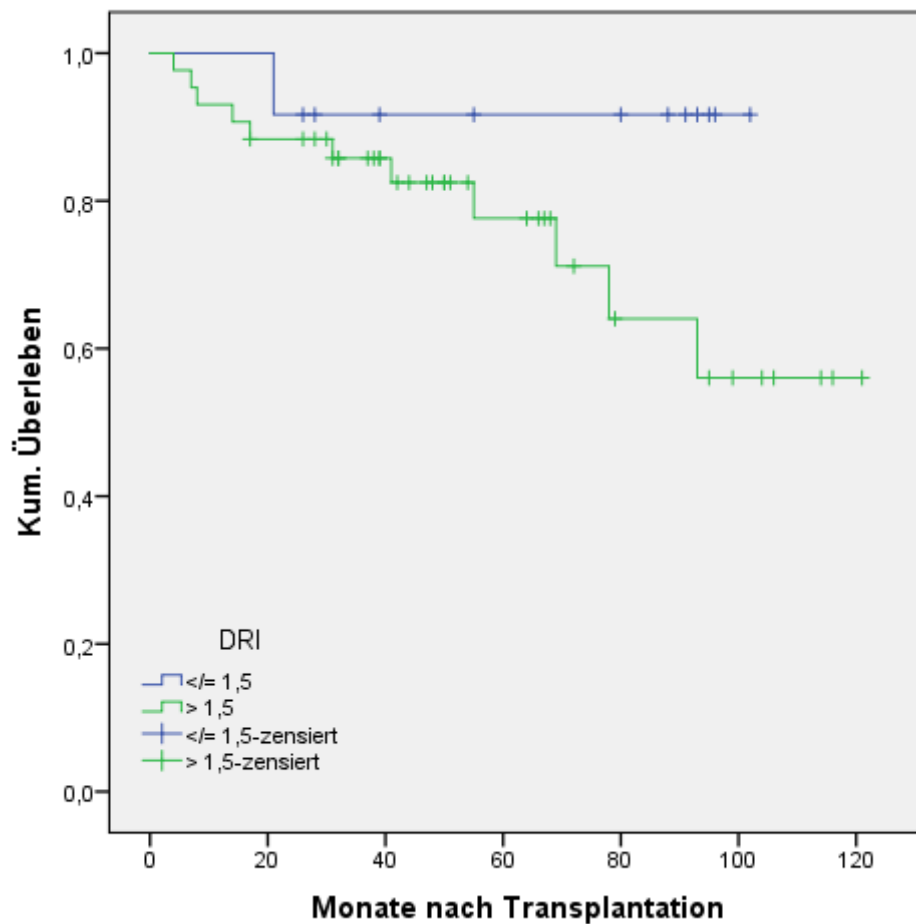


Abbildung 22; Einfluss des DRI auf das Überleben nach LTX ($p=0,139$)

5.4.2.10 ECD-Organ

Der ECD-Status wirkte sich nicht signifikant auf das Überleben aus (Abbildung 23; Log Rank, $p=0,859$).

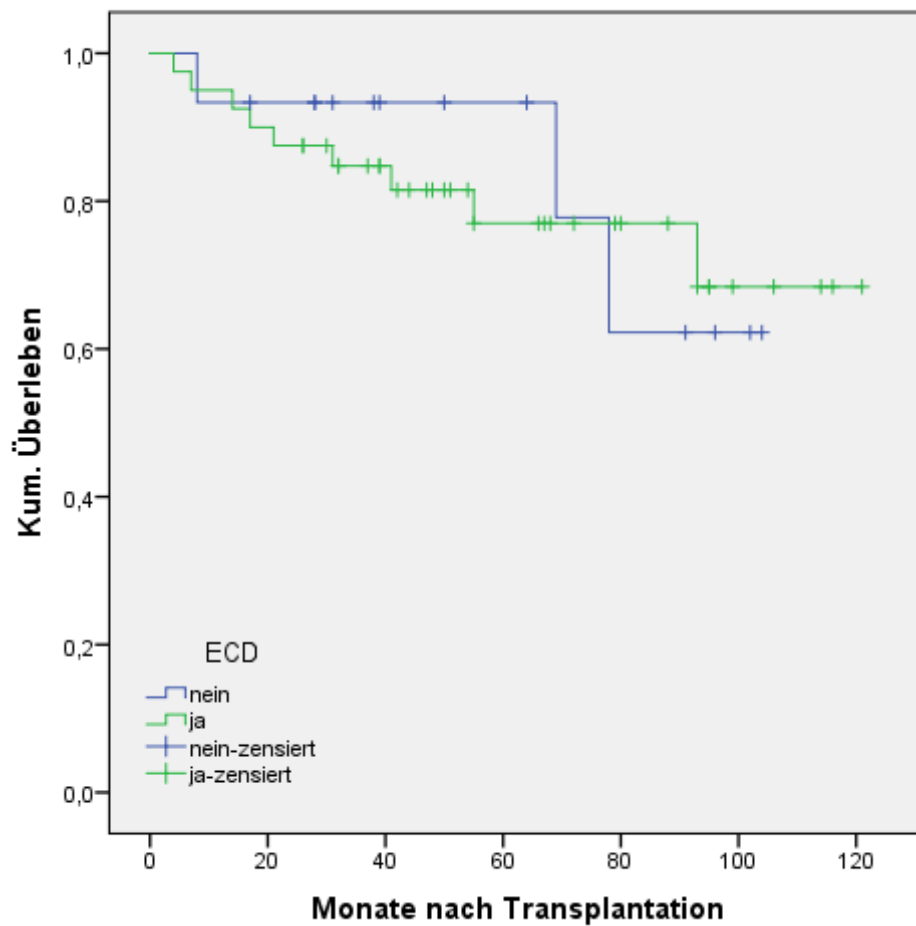


Abbildung 23; Einfluss des ECD-Status auf das Überleben nach LTX ($p=0,859$)

5.4.3 Einfluss der Empfängerparameter auf das Langzeitüberleben

5.4.3.1 Alter

Es zeigt sich auf Abbildung 24 für die LTX der Trend, dass ein Alter ab 58 (Median=58; Range 25-71) mit einem schlechteren Überleben assoziiert war, eine Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Log Rank, $p=0,166$).

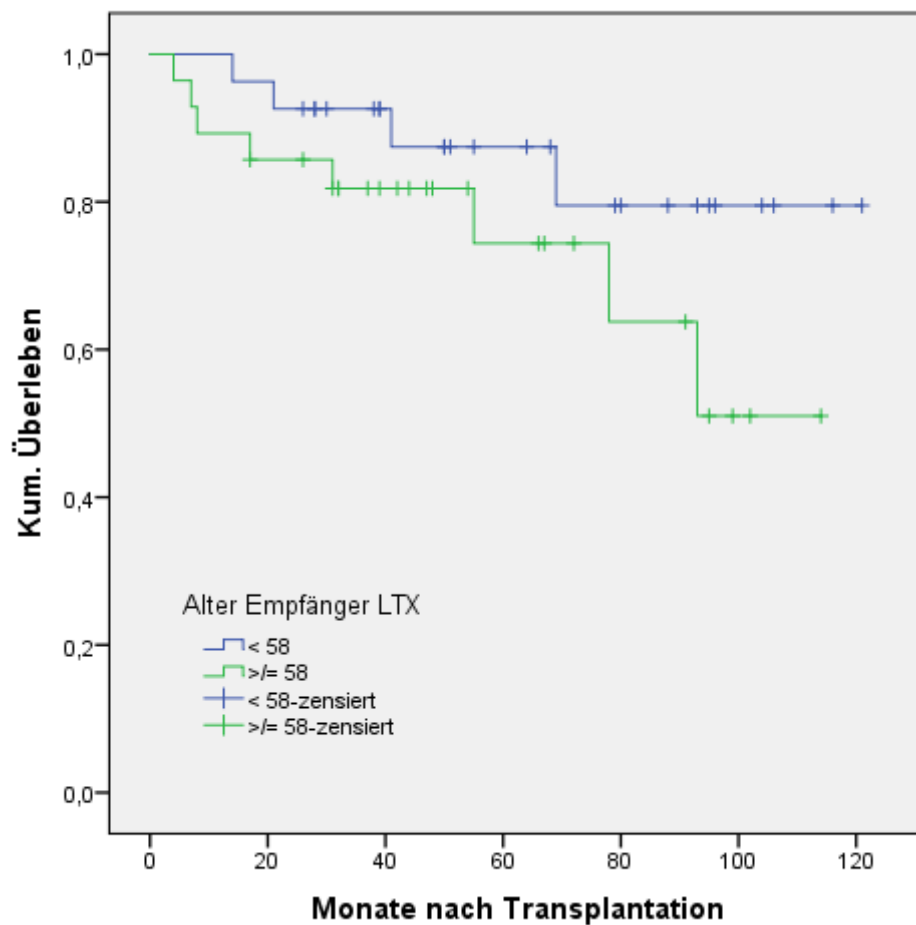


Abbildung 24; Einfluss des Empfängeralters auf das Überleben nach LTX ($p=0,166$)

Eine nachweisliche Signifikanz des Empfängeralters im Einfluss auf das Überleben gab es bei Empfängern einer LL (Median=57; Range 18-72), wie auf Abbildung 25 zu sehen (Log Rank, $p=0,006$).

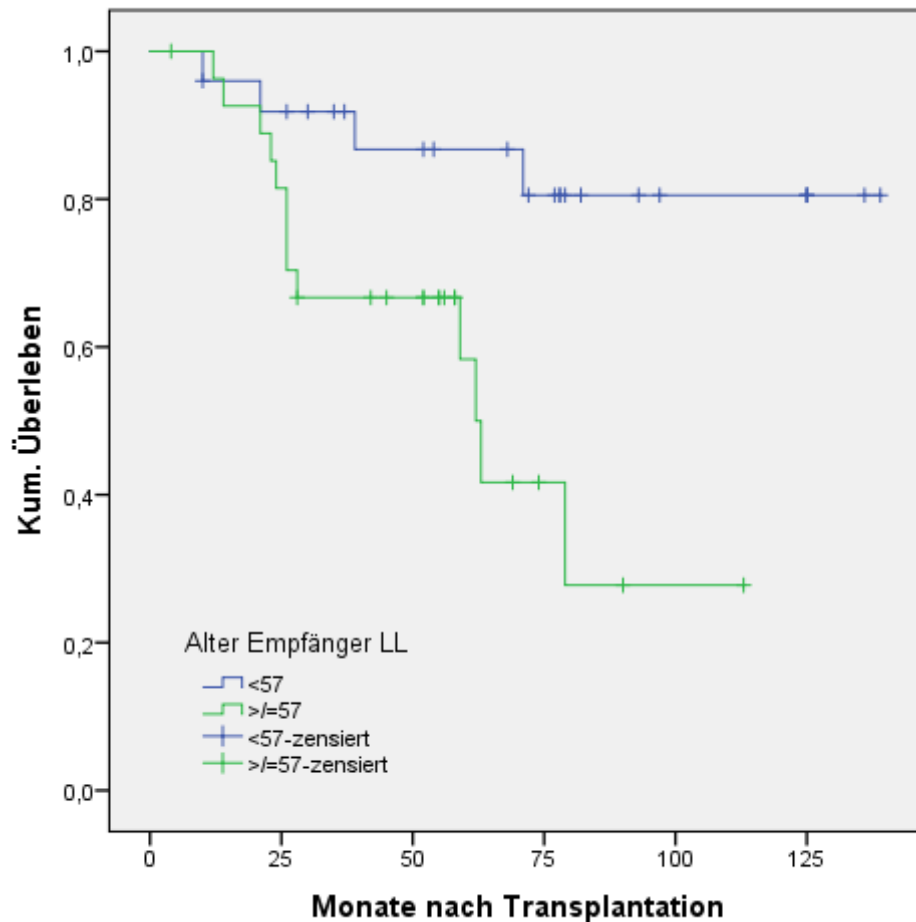


Abbildung 25; Einfluss des Empfängeralters auf das Überleben nach LL ($p=0,006$)

5.4.3.2 BMI

Es konnte bei den LTX für den Empfänger-BMI (Median=27,1) kein signifikanter Einfluss entdeckt werden (Log Rank, $p=0,122$). Jedoch war zu erkennen, dass Empfänger mit einem leicht erhöhten BMI möglicherweise davon profitierten (Abbildung 26).

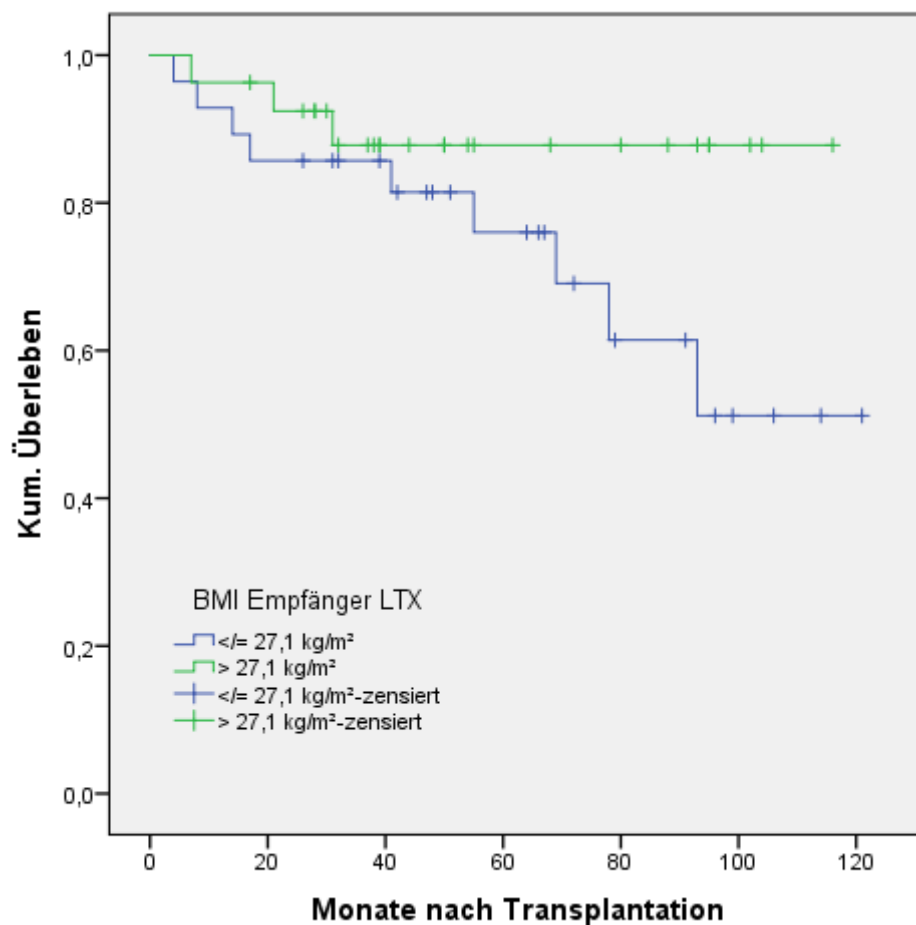


Abbildung 26; Einfluss des Empfänger-BMI's auf das Überleben nach LTX ($p=0,122$)

Bei einem medianen BMI von $26,4 \text{ kg/m}^2$ bei LL wurden die Vergleichsgruppen hier getrennt. Es war kein signifikanter Einfluss auf das Überleben zu verzeichnen (Log Rank, $p=0,637$).

5.4.3.3 Grunderkrankung

Wie auf Abbildung 27 und 28 veranschaulicht, erwies sich bei den LTX sowie bei den LL die Grunderkrankung der Empfänger als prognostisch signifikant ($p(\text{LTX})=0,002$; $p(\text{LL})=0,001$). Ein maligner Tumor korrelierte mit einem schlechteren Überleben. Untermuert wird dies von der deskriptiven Statistik zu den Todesursachen der Empfänger. Zu den führenden Todesursachen in beiden Gruppen gehörte unter Anderem der maligne Lebertumor.

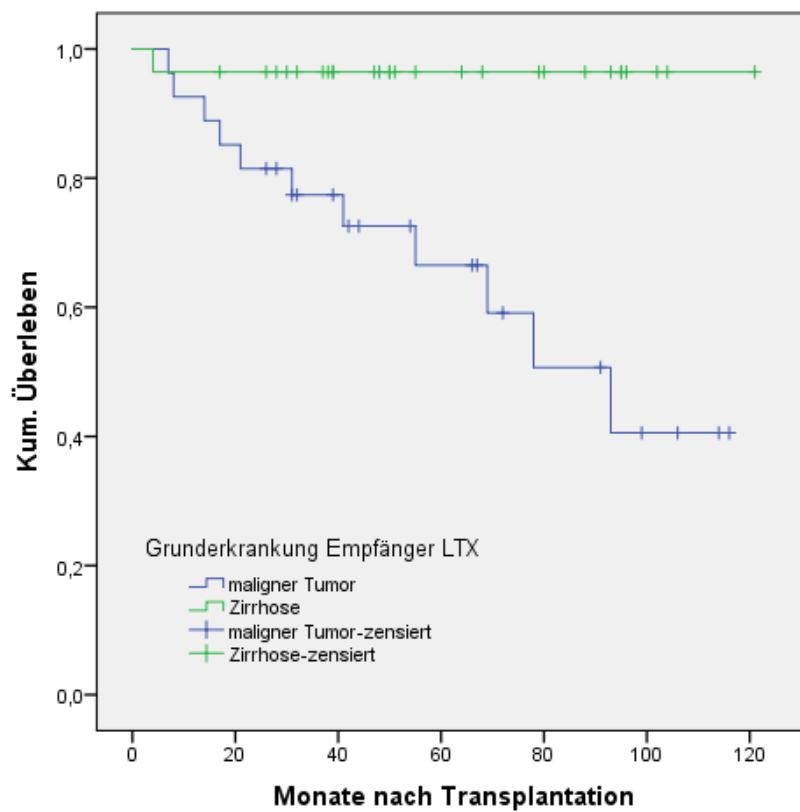


Abbildung 27; Einfluss der Grunderkrankung auf das Überleben nach LTX ($p=0,002$)

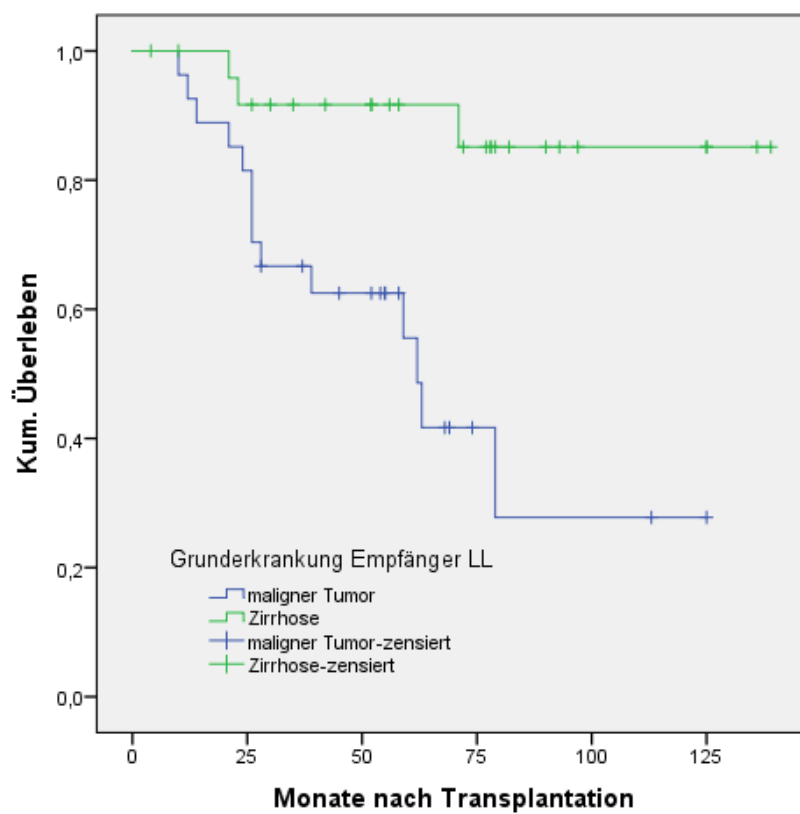


Abbildung 28; Einfluss der Grunderkrankung auf das Überleben nach LL ($p=0,001$)

5.4.3.4 MELD-Score

Bei den LTX lag der mediane MELD-Score bei 13 Punkten, der gerundete Mittelwert bei 20 Punkten. Hier machte es Sinn, die Vergleichsgruppen beim Mittelwert zu trennen, da vergleichbare Gruppengrößen entstanden. Es ließ sich weder ein Trend, noch ein signifikanter Einfluss beschreiben (Abbildung 29; Log Rank, $p=0,938$).

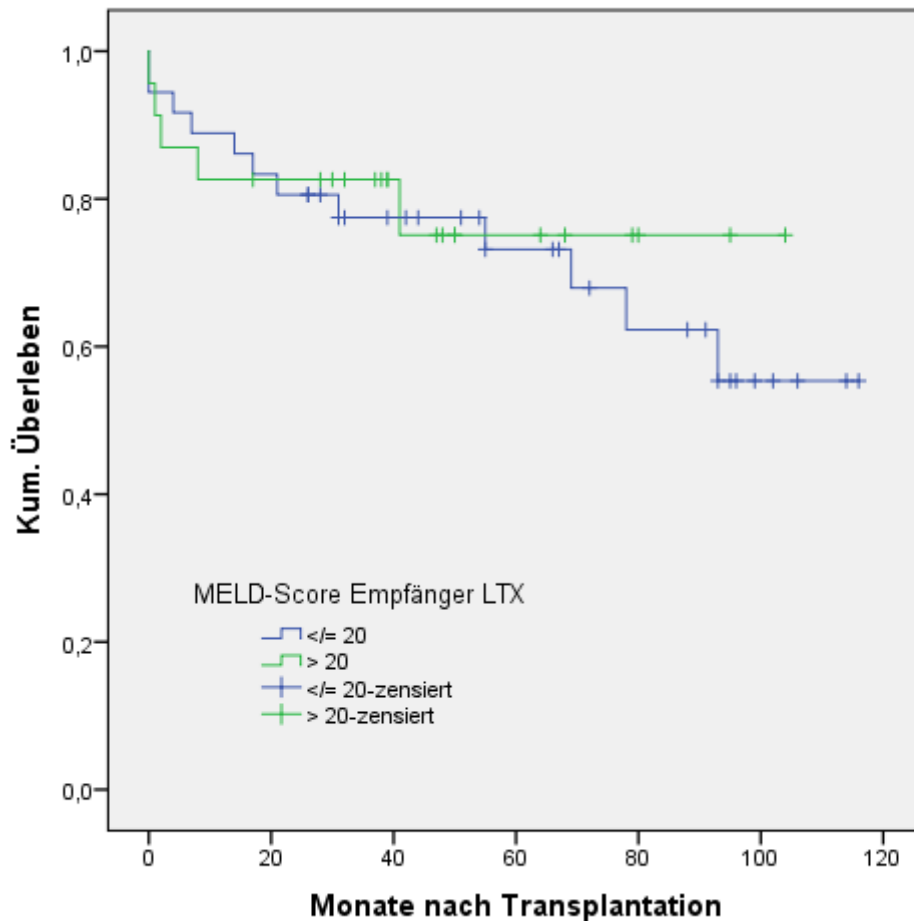


Abbildung 29; Einfluss des MELD-Scores auf das Überleben nach LTX ($p=0,938$)

Bei LL lagen der durchschnittliche MELD-Score sowie der Median bei ähnlichen Werten (Mittelwert=15,71, Median=15,5). Die Bildung der Vergleichsgruppen erfolgte durch Trennung an dem Grenzwert von 15,5 (Abbildung 30). Es ließ sich keine Signifikanz beobachten (Log Rank, $p=0,250$).

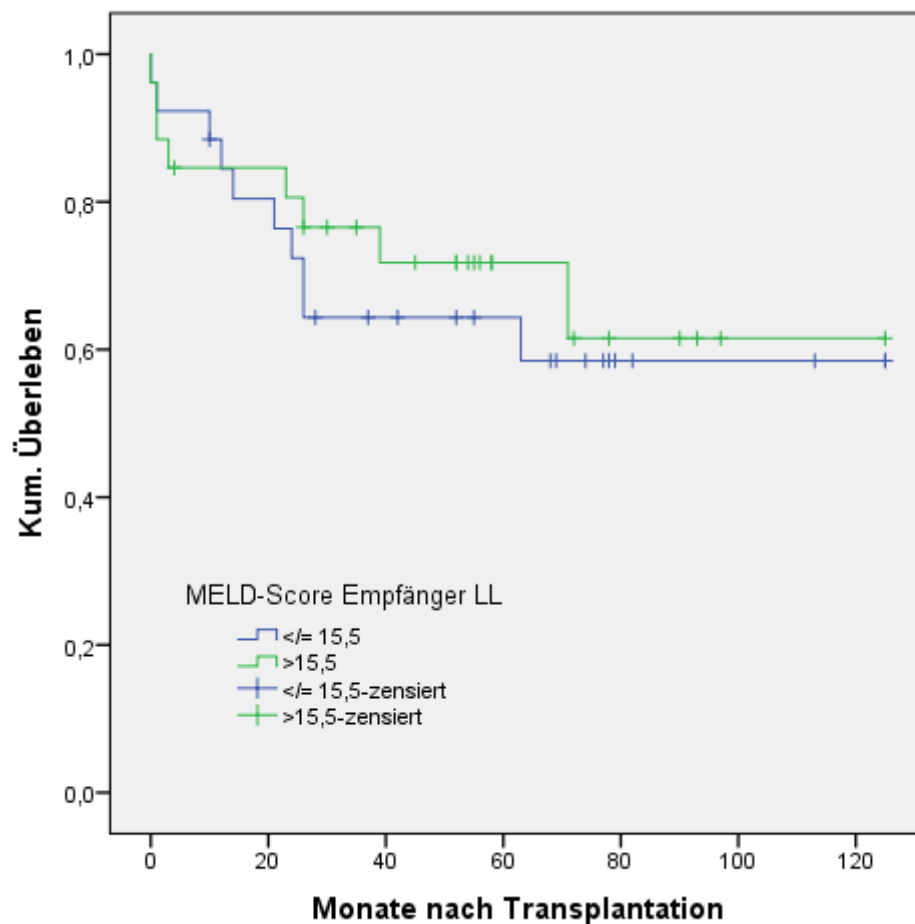


Abbildung 30; Einfluss des MELD-Scores auf das Überleben nach LL ($p=0,250$)

6. Diskussion

6.1 Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde das Überleben von 60 Empfängern einer LL mit dem Überleben von 60 Empfängern einer LTX verglichen. Es wurde darauf geachtet, dass in beiden Gruppen das Alter sowie die Grunderkrankung gleich verteilt blieben. Es wurden nur Patienten mit einer Zirrhose oder einem malignen Lebertumor in die Studie eingeschlossen. Außerdem wurden alle Empfänger einer kombinierten Transplantation (Leber-Niere oder Leber-Herz) und einer Splitleberspende ausgeschlossen, das heißt es handelte sich ausschließlich um Empfänger eines kompletten Transplantates.

Unberücksichtigt blieb dabei jedoch das Geschlecht. Es konnte nicht gewährleistet werden, dass weibliche wie männliche Patienten in beiden Gruppen zu gleichen Teilen (50:50) vertreten waren. Jedoch ergab sich in beiden Gruppen eine Übereinstimmung der Verhältnisse (männlich: circa 75 %; weiblich: circa 25 %), sodass innerhalb der beiden Vergleichsgruppen auch in der Hinsicht der Geschlechterverteilung kaum Unterschiede auftraten.

Faktoren, die nicht Gegenstand der Untersuchungen waren und nicht erhoben wurden, waren:

- 1) Begleiterkrankungen der Patienten
- 2) Die medizinische Vorgeschichte der Patienten
- 3) Die Lebensqualität bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bzw. bis zum Tode
- 4) Komplikationen, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes bzw. bis zum Tode auftraten.

Zur Transplantationsoperation ist zu bemerken, dass alle Operationen von nur zwei verschiedenen Operateuren durchgeführt wurden (Prof. Dr. med. Utz Settmacher; PD Dr. med. Astrid Bauschke). Einflussfaktoren, die die Systematik der Transplantationsoperation betreffen, konnten so minimiert werden.

Die statistische Beurteilbarkeit der Ergebnisse wurde durch eine relativ geringe Fallzahl eingeschränkt. Eine andere Methode bestünde darin, Fälle aus ganz Deutschland auszuwählen. Andererseits würde hierbei der Einflussfaktor der individuellen Operationsstrategie des Operateurs an Bedeutung gewinnen.

Eine weitere Einschränkung der Arbeit lag in der retrospektiven Natur der zu analysierenden Daten.

6.2 Vergleich des Outcomes der Transplantationsverfahren

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied im postoperativen Outcome zwischen den beiden Transplantationsverfahren beschrieben werden ($p=0,264$). Es ist jedoch festzuhalten, dass in der untersuchten Population die Empfänger einer LL öfter retransplantiert werden mussten, häufiger direkt postoperativ verstarben und nach Langzeitbeobachtung mehrere Todesfälle verzeichneten als Empfänger einer LTX. Aufgrund von relativ kleinen Stichprobengrößen sollte dieses Ergebnis kritisch hinterfragt werden. Betrachtet man das durchschnittliche Überleben, so unterschied sich dasjenige von LL nicht signifikant von dem der LTX. Beide Verfahren wiesen eine ähnliche mittlere Überlebenszeit auf (zwischen 57 und 58 Monaten). Dieses Ergebnis kann durch einige Studien aus der Literatur bestätigt werden (Chan et al. 2008, Bak et al. 2001, Braun et al. 2016).

Andere Studien belegen, dass trotz der guten Langzeitergebnisse der LL Komplikationen auf Empfängerseite nicht zu unterschätzen sind (Ghobrial et al. 2002b). Hinsichtlich derer wurden vorwiegend biliäre Komplikationen, unter Anderem von Fisher et al. und Broelsch et al., beschrieben, die sich jedoch nicht in einem vermehrten Organversagen widerspiegelten (Fisher et al. 2009, Broelsch et al. 2000).

Die Komplikationen wurden in der vorliegenden Studie nicht betrachtet, stellen aber einen weiteren wichtigen Vergleichspunkt dar.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass ein Transplantationsverfahren dem anderen per se nicht überlegen ist.

6.3 Spenderparameter

6.3.1 DRI-Parameter

Von den Parametern, die Bestandteil des DRI sind, wurden nicht alle auf den Einfluss auf das Outcome untersucht. Der Einfluss „afro-amerikanische Herkunft“ konnte nicht beschrieben werden, da es am Universitätsklinikum Jena keine Erfahrungswerte in dieser Hinsicht gab. Die Todesursachen der Spender wurden berücksichtigt, jedoch unterscheidet der DRI zusätzlich die „Spende nach plötzlichem Herztod“. Diese Todesart trat in der ausgewählten Spenderpopulation nicht auf und konnte deshalb nicht untersucht werden. Ebenso wenig konnte man den Einfluss der „Splitleberspende“ testen. Aufgrund der geringen Fallzahlen am Universitätsklinikum Jena wurde dieser Parameter ausgeschlossen.

6.3.1.1 Vergleich der DRI-Parameter

Merkmale der untersuchten Spenderpopulation wurden im Vergleich zu den Daten der Studie zur Entwicklung des DRI von Feng et. al auf Tabelle 8 dargestellt (Feng et al. 2006).

	Vorliegende Studie	Feng et al.
Spenderalter (J.)	(%)	(%)
< 40	10	51,2
40-49	18,3	18,7
50-59	25	16,3
60-69	15	9,5
>= 70	31,6	4,3
KIZ (h)	Mittelwert +/- SD 8,9 (+/- 2,2)	Mittelwert +/- SD 8,2 (+/-3,8)
Körpergröße (cm)	Mittelwert +/- SD 174 (+/- 8)	Mittelwert +/- SD 171,3 (+/- 12,4)
Todesursache	(%)	(%)
Blutung/Ödem	63,3	43,6
Ischämie/Thrombose	16,6	8,6
Trauma	20	44,6
Andere		3,0
Explantation	(%)	(%)
Lokal	3,3	73,3
Regional	23,3	21,2
National	73,3	5,5

Tabelle 8; Vergleich der DRI-Merkmale in der vorliegenden Arbeit mit denen der Studie von Feng et al.

Es ist festzuhalten, dass die Verteilung des Spenderalters sich in dieser Studie von der von Feng et al. unterschied; im Wesentlichen in der Tatsache, dass bei Feng et al. der geringste Anteil 70 Jahre oder älter war (4,3 %), in der vorliegenden Studie jedoch war dieser am größten (31,6 %). In der Originalarbeit zur Entwicklung des DRI haben dafür unter 40-Jährige am häufigsten gespendet.

Die KIZ war in der vorliegenden Studie unwesentlich länger, als die der von Feng et al. untersuchten Population.

Die mittlere Spendergröße war in beiden Studien ähnlich.

In der vorliegenden Studie kam die intrakranielle Blutung/Ödem als Todesursache mit 63,3 % mit Abstand am häufigsten vor. In der Studie von Feng et al. kamen hirnbrutungsbedingte und traumatische Todesursachen ähnlich häufig vor.

Für den Parameter „Ort der Explantation“ gilt, dass während in der vorliegenden Studie die Organe von national kamen, diejenigen der Studie von Feng et al. am häufigsten lokal transplantiert wurden.

Da ein geringes Spenderalter und eine lokale Transplantation prognostisch günstig für den DRI sind, wurden auch entsprechend niedrigere DRI-Werte in der Studie von Feng et al. erwartet, als in der vorliegenden Arbeit. Während in dieser Arbeit 18,3 % der Fälle einen DRI-Wert von 1,5 oder kleiner aufwiesen, berechnete Feng et al. in 69,4 % einen DRI von 1,5 oder kleiner.

6.3.1.2 Alternativen zum DRI

Neben dem DRI gibt es in der Literatur auch andere Studien, die die wichtigsten Einflussfaktoren auf das Überleben identifizierten.

Handelt es sich um Empfänger mit der Grunderkrankung Hepatitis C, so wurde ein Score nach Ghobrial et al. entwickelt, der sich aus den Parametern „Spenderalter“, „KIZ“, „warme Ischämiezeit“, „Empfänger-Kreatinin“, „Empfänger-Bilirubin“, „Empfänger-Prothrombinzeit“, „Empfängeralter“ und dem „Zustand nach Transplantation“ zusammensetzt. Es wurde eine Formel zur Berechnung des „Mortalitätsindex nach Transplantation“ aufgestellt (Ghobrial et al. 2002a).

Rana et al. setzten sich zum Ziel, ein Scoringssystem zu entwickeln, das sich wie der MELD-Score nutzen lässt, um die Transplantationsindikation zu stellen. Nicht aber anhand der Mortalitätsabschätzung vor, sondern nach der Transplantation. Hat man beide Prognosen, so kann man den Benefit abschätzen, den ein Patient von einer Transplantation hat. Parameter zur Mortalitätsberechnung nach der Transplantationsoperation („survival outcomes following liver transplantation“=„SOFT-Score“) sind laut Rana et al. unter Anderem die Parameter „Spenderalter“, „Spender-Kreatinin“, „cerebrovasculäre Todesursache des Spenders“, „nationale Explantation“ und die „KIZ“, „Empfängeralter“, „Empfänger-BMI“, „Empfänger-Albumin im Serum“, „zweite Transplantation“, „MELD-Score“ (Rana et al. 2008).

Ein drittes Modell bediente sich folgender Parameter: „Spenderalter“, „KIZ“, „Geschlecht des Spenders“, „ethnische Herkunft von Spender und Empfänger“, „Empfängeralter“, „BMI des Empfängers“, „MELD-Score“, „UNOS Dringlichkeitsstatus“ (United Network for Organ Sharing), „Geschlecht des Empfängers“, „Diabetes als Vorerkrankung“, „Grunderkrankung der Leber“ und „Serum-Albumin des Empfängers“. Aus diesen ließen sich Scores ableiten, die eine Risikoerhöhung für Transplantatversagen und Überlebensprognosen vorhersagen können (Ioannou 2006).

Burroughs et al. schrieben den Parametern „Spenderalter“ (über 60 Jahre), „Blutgruppenkompatibilität“, „Empfängeralter“, „Splitspende“, „totale Ischämiezeit“ (über 13 Stunden), und dem „UNOS-Score“ die beste Aussagekraft bezüglich der Mortalität nach Transplantation zu (Burroughs et al. 2006).

Diese Studien zogen zur Evaluation des Outcomes im Gegensatz zum DRI nicht nur Spender-, sondern auch Empfängerparameter hinzu. Eine andere Studie vermochte das Überleben nur anhand von Empfänger-Merkmalen vorherzusagen. Diese waren „Empfängeralter“, „-BMI“, „UNOS Dringlichkeitsstatus“, „Grunderkrankung“, „Bilirubin“, „Kreatinin“, „ethnische Herkunft“ (Thuluvath et al. 2003).

Trotz der Vielzahl an Prognosescores wurde in der vorliegenden Studie der DRI gewählt. Es war unter Anderem ein Ziel, die Organqualität im Einfluss auf das Überleben zu untersuchen. Um eine Aussage über die Organqualität treffen zu können, musste sich ein Score ausschließlich auf Spenderparameter beziehen. Diese Bedingung erfüllte der DRI als einziger. Würden Empfängerparameter in einen Score aufgenommen, so ließe sich der errechnete Wert nicht ausschließlich auf die Organqualität beziehen.

6.3.1.3 Spenderalter

Für den signifikanten Unterschied im Spenderalter zwischen den Populationen der Transplantationsverfahren ($p < 0,001$) kann verantwortlich gemacht werden, dass bei Leberlebendspendern besonders auf ein Alter unter 55 geachtet wurde, da Spender ab 55 Jahren einem höheren Risiko ausgesetzt wären.

Es fällt auf, dass das Spenderalter fast in jedem Prognosescore eine Rolle spielte. Hinsichtlich der LTX ergab sich auch in der vorliegenden Statistik ein signifikanter Einfluss des Spenderalters auf das Überleben ($p = 0,042$). Es liegen bereits Studien über den Einfluss des Spenderalters vor.

Detre et. al fanden in einer Studie heraus, dass ein Spenderalter ab 50 Jahren eine doppelt so große Rate an Organversagen mit sich bringt, wie ein Spenderalter von weniger als 20 Jahren (Detre et al. 1995). In der Arbeit zum DRI von Feng et al. und in der Studie von Burroughs et al. wurde ein Spenderalter von über 60 Jahren als der stärkste Risikofaktor für Transplantatversagen benannt (Feng et al. 2006, Burroughs et al. 2006). Rull et al. maßen einem Alter von über 65 Jahren einen deutlich signifikanten Einfluss auf eine Organdysfunktion bei (Rull et al. 2003). Außerdem gilt das Spenderalter über 65 Jahren im Rahmen des ECD als Kriterium für ein marginales Organ.

Trotz allem sollte die Bedeutung des Spenderalters nicht überschätzt werden. Busquets et al. beschrieben erst ein Spenderalter von über 70 Jahren als signifikant für langfristiges Organversagen und Mortalität (Busquets et al. 2001). Die Untersuchungen von Hoofnagle et al. und Oh et al. gehen noch weiter darüber hinaus. Sie beschrieben das Spenderalter nur in Kombination mit anderen Faktoren als signifikant einflussreich und lehnten es ab, das hohe Spenderalter als Kontraindikation zur Transplantation zu sehen (Hoofnagle et al. 1996, Oh et al. 2000).

Insgesamt kann jedoch ein signifikanter Einfluss des Spenderalters auf das Überleben der Empfänger einer LTX bestätigt werden.

Das Spenderalter wurde auch in der Gruppe der Lebendspender analysiert. Hierbei konnte im Gegensatz zur LTX lediglich eine Tendenz im Einfluss auf das Outcome festgestellt werden ($p=0,294$). In der Literatur gibt es jedoch beweisende Ergebnisse dafür, dass sich das Spenderalter auch bei LL auf die Prognose auswirkt.

Yoshida et al. fanden heraus, dass ein Alter von 50 Jahren oder älter mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert war (Yoshida et al. 2008). Zhang et al. und Olthoff et. al untersuchten ebenso Einflussparameter auf das Überleben nach LL und sahen einen Zusammenhang des Spenderalters mit der Mortalität (Zhang et al. 2012, Olthoff et al. 2011). Yoshizumi et al. entwickelten ein Scoring-System, das mit dem postoperativen Transplantatüberleben korreliert und in dessen Berechnung ebenfalls das Spenderalter einfluss (Yoshizumi et al. 2008).

Zusammenfassend lässt sich bei LL sagen, dass das Spenderalter, wie auch bei den LTX, erhebliche Auswirkungen auf das Outcome hat. Dies bekräftigt, dass ein Spenderalter von über 55 Jahren als Kontraindikation für die Spende gesehen wird. Beweisen ließ sich diese Aussage nicht, da keine Daten von über 55-jährigen Spendern vorlagen.

6.3.1.4 kalte Ischämiezeit

Viele der oben genannten Scores beinhalten die KIZ als Einflussfaktor (Ghobrial et al. 2002a, Rana et al. 2008, Ioannou 2006). Aber in der Studie über den DRI von Feng et. al (Feng et al. 2006) und in der hier vorliegenden Studie konnte die KIZ als isolierter Einflussparameter nicht als signifikant beschrieben werden ($p=0,757$). Warum also taucht die KIZ als Einflussparameter auf das Überleben auf?

Man muss die KIZ ebenfalls in Kombination mit anderen Spenderparametern betrachten, wie zum Beispiel Bruggenwirth et al. in der bivariaten Analyse über den Einfluss der KIZ bei Diabetes mellitus positiven Spendern. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich der Einfluss der KIZ auf das Überleben bei Diabetes mellitus positiven Spenden deutlich vergrößert (Bruggenwirth et al. 2017). Die Vermutung liegt also nahe, dass der Einfluss der KIZ sich nicht nur mit dem Diabetes mellitus Status änderte, sondern auch von anderen Spenderparametern abhängen kann. Der Faktor Diabetes mellitus positives Spenderorgan wurde bereits in den Risikoscore von Ioannou aufgenommen und sollte auch beim DRI hinterfragt werden (Ghinolfi et al. 2018, Ioannou 2006).

Nach dem Prinzip von Bruggenwirth et al. lag bei Diabetes mellitus also eine veränderte Empfindlichkeit des Spenderorgans auf die KIZ vor, die sich dann wiederum stärker auf die Organqualität auswirkte. Dieser Zusammenhang lässt sich auch auf den Parameter „Ort der Explantation“ übertragen, welcher direkt mit der Dauer der KIZ korreliert (Gamez Cordoba et al. 2016). Diese Tatsache macht die KIZ unverzichtbar bei der Erstellung von Risikoscores.

In der Studie von Sanchez-Urdazpal et al. wurde konkretisiert, auf welche Art von Leberschaden sich die KIZ am meisten auswirkt. Demnach wurde das Auftreten von Gallengangsstrikturen signifikant von der KIZ beeinflusst (Sanchez-Urdazpal et al. 1992).

Obwohl LL den LTX gegenüber den großen Vorteil haben, dass sie mit einer signifikant kürzeren KIZ durchgeführt werden ($p<0,001$), konnte die KIZ nicht als signifikanter Einflussparameter auf das Überleben nach LL betrachtet werden ($p=0,622$). Dies kann durch einige Studien in der Literatur bestätigt werden (Wan et al. 2014).

Der Vorteil der signifikant kürzeren KIZ bei LL war nicht groß genug, um sich in einem besseren Überleben widerzuspiegeln.. Ein Grund dafür kann die im Vergleich zur LTX reduzierte Transplantatgröße sein und auch die unterschiedlichen arteriellen und biliären Verhältnisse stellen Vulnerabilitätsfaktoren dar (Park et al. 2008).

Letztere äußern sich zudem dadurch, dass Gallengangsstrikturen nachweislich bei LL noch häufiger auftreten als bei LTX (Chok et al. 2011, Yazumi und Chiba 2005). Das heißt, dass sich der Einfluss der KIZ bei LL aufgrund der anatomischen Gegebenheiten vergrößert. Der vermeintliche Vorteil der LL kann aufgrund der größeren Auswirkung auf die Organqualität nicht als solcher gewertet werden.

6.3.1.5 weitere DRI-Parameter

Für die restlichen untersuchten DRI-Parameter „Körpergröße des Spenders“ ($p=0,292$), „Todesursache des Spenders“ ($p=0,702$) und „Ort der Organentnahme“ ($p=0,452$) galt, dass keine isolierte Einflusssignifikanz nachgewiesen werden konnte.

Da in der vorliegenden Studie nur mit sehr kleinen Fallzahlen gearbeitet wurde, muss das Ergebnis kritisch hinterfragt werden. Ebenso konnte der Faktor „lokale Transplantation“ aufgrund zu geringer Fallzahlen in der Kategorie „Ort der Organentnahme“ nicht vollständig in die Auswertung einfließen.

6.3.2 ECD-Parameter

Das Spenderalter wurde bereits unter den DRI-Parametern abgehandelt. Es folgen die restlichen ECD-Parameter.

6.3.2.1 Laborwerte

Aufgrund von geringen Fallzahlen, die sich hinsichtlich der überschrittenen Laborwerte ASAT, ALAT, Serum-Natrium und -Bilirubin ergaben, konnten diese nicht auf Signifikanz im Einfluss auf das Überleben untersucht werden.

Zum Vergleich soll unter Anderem die Arbeit von Briceno et. al herangezogen werden. Briceno et al. entwickelten ähnlich zum ECD ein System zur Klassifizierung marginaler Organe (Briceno et al. 2000). Allerdings berücksichtigte der Score nach Briceno et al. im Gegensatz zum ECD die Anzahl erfüllter Kriterien; es war also neben der Unterscheidung ECD-Organ und Nicht-ECD-Organ ebenso eine Unterteilung zwischen schwer marginalem Organ und leicht marginalem Organ möglich. Durch einfache Addition der Punkte für die jeweiligen erfüllten Kriterien wurde die Schwere der Marginalität der Spenderleber beurteilt.

Waren mehr als drei Risikofaktoren erfüllt, so sollte die Transplantation dieses Organs sorgfältig überdacht werden. Die Laborwertgrenzen wichen von denen des ECD's ab und es ist zu bemerken, dass dem Natrium eine höhere Bedeutung beigemessen wurde, als den übrigen Laborwerten. Ein erhöhtes Natrium wurde mit zwei Punkten bewertet; andere überschrittene Laborwerte zählten dagegen einen Punkt (Briceno et al. 2000).

Die Bedeutung von Hypernatriämie bei Leberspendern wurde auch von Totsuka et al. deutlich betont. Es ergebe sich ein erhöhtes Risiko für Organversagen bei Organen von Spendern mit einem erhöhten Natriumspiegel (Totsuka et al. 1999). Auch die Studie von Markmann et al. wies bei der Untersuchung des Natriumspiegels einen signifikanten Einfluss auf das Organüberleben nach (Markmann et al. 2001). Neuere Studien vermögen das Gegenteil zu beweisen. Laut Mangus et al. und Cywinski et al. wirkte sich ein hohes Natrium nicht auf frühes Organversagen aus (Mangus et al. 2010, Cywinski et al. 2008). Die uneinheitliche Studienlage bezüglich der Natriumwerte macht es schwer, eine Aussage über den Einfluss des Natriums zu formulieren.

Eine andere Klassifikation marginaler Organe kann nach der Studie von Tisone et al. vorgenommen werden. Auch in dieser kamen alle oben genannten Laborparameter vor (Tisone et al. 2004).

Im Allgemeinen tauchten die Laborwerte nicht nur in Marginalitäts-Scores auf, sondern auch in Arbeiten zu Prognose-Scores. ASAT, ALAT und Bilirubin konnten in der Arbeit von Ioannou et al. als univariate Parameter signifikant im Einfluss auf das Organüberleben untersucht werden, wurden aber nicht zur Berechnung der Prognose in den Score aufgenommen (Ioannou 2006). Ghobrial et al. hielt unter den Laborwerten das Bilirubin für so wichtig, dass es in seinen Score mit einfluss (Ghobrial et al. 2002a).

6.3.2.2 Verfettungs-Status

Der Verfettungs-Status konnte nicht als Einzelmerkmal auf den Prognoseeinfluss untersucht werden. In der untersuchten Population wies kein Organ einen Verfettungsgrad von über 40 % auf. Bisherige Forschungen bestätigen im Allgemeinen den signifikanten Einfluss der Steatosis hepatis. Rull et al. brachten die Leberverfettung direkt mit einem höheren Risiko für initiale Nichtfunktion des Organs in Verbindung (Rull et al. 2003). Auch Marsman et al. maßen bereits einem Verfettungsgrad von ab 30 % eine Auswirkung auf frühes Organversagen und verringertes Patientenüberleben bei (Marsman et al. 1996).

Doyle et al. untersuchten noch differenzierter das Auftreten von Komplikationen (unter Anderem Transfusionspflichtigkeit, ITS-Aufenthalt, hohe Leberwerte) im Zusammenhang mit einem Verfettungsgrad ab 35 % (Doyle et al. 2010).

Es wurde einheitlich bestätigt, dass eine Fettleber ein schlechtes Outcome mit sich bringen kann. Trotzdem wurde betont, dass sich moderat verfettete Organe im Outcome nicht von fettfreien Lebern unterscheiden (Doyle et al. 2010). Unter Berücksichtigung der steigenden Mortalität auf der Warteliste, kann ein anteilig fettreiches Organ nicht als Kontraindikation für die Transplantation gesehen werden (Marsman et al. 1996).

Anders wird dies bei Betrachtung der LL gesehen. Hier gilt eine Leberverfettung von über 30 % als Kontraindikation für die Spende. Diese ergibt sich, weil für den Spender ein zu großes Risiko postoperativ bestünde, da das verbleibende Restorgan mit Verfettung möglicherweise nicht optimal funktionieren würde. Ob dies beim Empfänger ebenso zutreffend wäre, kann nicht gesagt werden, da hierzu noch keine Studien vorliegen. Dazu müsste man Lebendspender absichtlich in Gefahr bringen, was ethisch nicht vertretbar ist.

6.3.2.3 Spender-BMI

Innerhalb des Spender-BMI's konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben der beiden Transplantationsverfahren nachgewiesen werden ($p=0,006$). Dieses Ergebnis ergab sich möglicherweise daraus, dass ein BMI ab 30 kg/m² als Kontraindikation für eine LL anerkannt ist, und deshalb hier signifikant niedrigere Werte vorkamen.

Beim Spender-BMI wurden die Vergleichsgruppen nicht bei einem Grenzwert von 30 kg/m² gebildet, wie es der ECD vorgibt. Es hätten sich sonst keine gleich großen Vergleichsgruppen ergeben. Der neue Grenzwert wurde nun am Median (26,2 kg/m²) festgelegt. Formal wurde der Einfluss des Spender-BMI in der vorliegenden Studie also nicht als ECD-Parameter untersucht. Es konnte keine statistisch signifikante Auswirkung von hohem BMI auf das Überleben festgestellt werden ($p=0,685$).

Eine Problematik bei dieser Untersuchung ergab sich dadurch, dass eine unklare Studienlage darüber herrscht, ab wann man einen BMI als hoch bezeichnen kann. In das Klassifikationssystem für marginale Organe von Tisone et al. wurde der BMI aufgenommen. Es galt ein BMI von größer 27 kg/m² als Marginalitätsparameter (Tisone et al. 2004).

Laut Deutscher Adipositas Gesellschaft (DAG) ist man bei einem BMI von ab 25 kg/m² übergewichtig. So war die Grenze zur Untersuchung des Einflusses des BMI auf das Outcome nicht eindeutig festzulegen.

Einen Lösungsansatz für dieses Problem lieferte Rustgi et al. in seiner Studie, in der nicht nur zwischen hohem und niedrigem BMI unterschieden wurde, sondern verschiedene BMI-Klassen getrennt voneinander untersucht wurden (zum Beispiel unter 19; 19-22; 25-35; über 40) (Rustgi et al. 2004). Es konnte keine eindeutige Signifikanz des BMI im Zusammenhang mit der Organfunktion nachgewiesen werden. Ein moderat erhöhter BMI hatte im Vergleich zu Normalgewichtigen jedoch ein geringeres Sterblichkeitsrisiko (Rustgi et al. 2004). Diese Tendenz ließ sich mit der durchgeführten Statistik der vorliegenden Arbeit bestätigen.

Einerseits war das Ergebnis der vorliegenden Studie hinsichtlich des Spender-BMI's gut mit anderen Studienergebnissen aus der Literatur vergleichbar. Andererseits existieren Arbeiten, in denen durchaus eine signifikante Bedeutung des Spender-BMI hinsichtlich des postoperativen Outcomes bewiesen wurde (Tisone et al. 2004, Gruenberger et al. 1994).

Der Spender-BMI bei LL wurde nach demselben Prinzip analysiert, wie der der postmortalen Spender. Es konnte keine statistisch signifikante Auswirkung auf das Überleben festgestellt werden ($p=0,938$). In der Literatur finden sich noch keine Studien, die eine prognostische Aussagekraft des Spender-BMI bei LL bestätigen. Würde man eine Prognose zum Spenderrisiko abgeben, so lassen die Kontraindikationen für eine LL vermuten, dass Spender mit einem BMI von über 30 kg/m² (beim über 30-jährigen Spender) ein größeres Risiko für postoperative Komplikationen hätten (Lee 2015). Ob dies auch gleichsinnige Auswirkungen auf den Empfänger hätte, ist unklar.

6.3.2.4 ITS-Liegedauer der postmortalen Spender

Betrachtet man die ITS-Liegedauer, so verhielt es sich mit der Datenlage ähnlich, wie mit der des Spender-BMI's. Die untersuchte Stichprobe musste zur Bildung der Vergleichsgruppen am Median getrennt werden, damit ausreichend große Fallzahlen untersucht werden konnten. Damit wurde die Grenze von „länger als 7 Tage“ auf „ab 4 Tage“ gesetzt und die ITS-Liegedauer konnte nun nichtmehr als ECD-Parameter untersucht werden. Trotzdem war die Grenze von ab 4 Tagen auf der ITS nicht als ungerechtfertigt einzustufen. Tisone et al. nutzten bei der Beurteilung der Leberspenden einen ITS-Aufenthalt von länger als 4 Tagen als Marginalitätskriterium (Tisone et al. 2004).

Rull et al. überprüften in einer Studie die ITS-Liegedauer als Prognoseparameter für die postoperative Organfunktion und setzten die Grenze bei ab 5 Tagen fest (Rull et al. 2003). So ist die Definition eines langen ITS-Aufenthaltes unklar.

Identisch zu dem Ergebnis von Rull et al. wurde in der vorliegenden Studie keine Signifikanz der ITS-Liegedauer im Einfluss auf das Überleben nachgewiesen ($p=0,503$). Gleichsinnig zu dem Ergebnis von Tisone et al. konnte Gruenberger et al. jedoch eine Signifikanz darstellen (Gruenberger et al. 1994).

Aufgrund der unklaren Studienlage wird die ITS-Liegedauer im Allgemeinen als relative Kontraindikation für die Transplantation bezeichnet (Loinaz und Gonzalez 2000).

6.3.2.5 ECD-Organ

Neben dem DRI wird auch der ECD ausschließlich anhand von Spenderparametern festgelegt. Deshalb wurde er in die vorliegende Studie aufgenommen.

Den ECD-Organen wird aktuell ein höheres Risiko für eine primäre Organdysfunktion zugeschrieben (Amin et al. 2004). Dies spiegelte sich nicht in den Langzeitergebnissen der vorliegenden, sowie der Studie von Tisone et al. und Tector et al. wider (Tisone et al. 2004, Tector et al. 2006). Es konnte kein Nachteil im Überleben nach Transplantation eines ECD-Organ festgestellt werden ($p=0,859$). Patienten profitieren von der Möglichkeit der ECD-Transplantation, denn die Überlebenschancen sind mit einem ECD-Organ größer, als während der Wartezeit auf ein Standardorgan (Amin et al. 2004, Agnes et al. 1996).

Es ist festzuhalten, dass die Mehrheit der als ECD-Organ identifizierten Spenderlebern lediglich ein Kriterium erfüllten. Es konnte aufgrund von einer zu geringen Diversität der Daten und einer zu kleinen Fallzahl keine Unterscheidung des ECD's nach der Anzahl erfüllter Parameter vorgenommen werden. Es wäre interessant zu sehen, ob sich ECDs mit einem erfüllten Kriterium anders auf das Outcome ausgewirkt hätten als ECDs mit allen fünf Marginalitätskriterien.

6.3.3 Spendergeschlecht

Ein signifikanter Einfluss des Spendergeschlechtes auf das Überleben konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,901$). Auch in der Literatur konnte bisher kein signifikanter Einfluss gezeigt werden.

Es liegen jedoch Studien vor, die den Einfluss des Spendergeschlechtes auf die postoperative Komplikationsrate bei Spendern untersuchten, was in der vorliegenden Studie nicht Gegenstand der Untersuchungen war. Ibis et al. konnten in einer Studie keine signifikante Auswirkung des Geschlechts auf die Leberregeneration nachweisen (Ibis et al. 2017). Laut Dew et al. neigten weibliche Spender aber durchaus zu einem höheren Risiko für verschiedene Komplikationen, zum Beispiel psychosoziale Gesundheit (Dew et al. 2018). Männliche Spender dagegen hatten ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall eines malignen Tumors wie des hepatozellulären Karzinoms, falls dieses als Grunderkrankung vorlag (Han et al. 2017).

Es lässt sich keine verallgemeinernde Aussage darüber formulieren, wie sich das Spendergeschlecht auf den Spender selbst und auf den Empfänger auswirkt, weil die Studienlage dazu bisher zu wenige Aspekte betrachtet.

6.4 Empfängerparameter

6.4.1 Alter

Was den Einfluss des Alters von Empfängern einer LTX betrifft, so tauchte dieser Parameter in allen unter Punkt 6.3.1.2 genannten Studien auf (Ghobrial et al. 2002a, Rana et al. 2008, Ioannou 2006, Burroughs et al. 2006, Thuluvath et al. 2003). Diese betrachteten das Empfängeralter als signifikant im Einfluss auf das Überleben. Auch die Studien von Markmann et al. und Pischke et al. kamen zu diesem Ergebnis (Markmann et al. 2001, Pischke et al. 2017). Entsprechend zu diesen Ergebnissen konnte in der hier vorliegenden Studie zumindest eine deutliche Tendenz hinsichtlich der Änderung der Prognose mit dem Empfängeralter nachgewiesen werden ($p=0,166$). Ältere Empfänger über 57 Jahre wiesen ein kürzeres Überleben auf.

Noch deutlicher zeigte sich dieses Muster bei den LL. Hier wurde eine eindeutige Signifikanz nachgewiesen ($p=0,006$). Bei LL dürfte demnach das Empfängeralter eine größere Rolle spielen, als bei den LTX. Auch Olthoff et al. bestätigten den statistisch signifikanten Einfluss des Empfängeralters auf das Mortalitätsrisiko nach LL (Olthoff et al. 2011). Nach diesem Ergebnis müsste man ein hohes Empfängeralter als Kontraindikation für die LL benennen, damit die jeweiligen Spender keinem unnötigen Risiko für einen geringen Überlebensvorteil der Empfänger ausgesetzt werden.

6.4.2 BMI

Der Empfänger-BMI zeigte sich in der hier vorliegenden Studie nicht signifikant im Einfluss auf das Überleben nach LTX ($p=0,122$).

Die Studien von Rana et al., Ioannou und Thuluvath et al. hielten den BMI des Empfängers einer LTX durchaus für signifikant (Rana et al. 2008, Ioannou 2006, Thuluvath et al. 2003). Auch Triguero et al. und Pischke et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es gerechtfertigt ist, Übergewicht als negativen Einflussfaktor auf die Mortalitätsrate zu sehen (Triguero et al. 2015, Pischke et al. 2017). Nair et al. betitelten einen BMI von über 35 kg/m² als starken Einflussfaktor auf die Langzeit-Mortalität (Nair et al. 2002).

Es existieren jedoch auch Studien, wie die von Perez-Protto et al. und Yoo et al., die keinen Nachteil im Outcome bei stark übergewichtigen Patienten (BMI ab 38 kg/m²) nachweisen konnten (Perez-Protto et al. 2013, Yoo et al. 2003).

Möglicherweise erwies sich der Empfänger-BMI in der hier durchgeführten Studie als nicht signifikant, da der Grenzwert bei einem BMI ab 27,1 kg/m² (Median) festgesetzt wurde, und damit deutlich unter den Grenzwerten von anderen Studien lag. Die Grenze von 27,1 kg/m² musste jedoch gewählt werden, um die Vergleichsgruppen so gleich groß wie möglich zu halten. Man konnte einen Trend dazu erkennen, dass Empfänger mit einem diskret erhöhten BMI bessere Überlebenschancen haben. Deahalb, und im Kontext der uneinheitlichen aktuellen Studienlage, sollte ein hoher BMI nicht automatisch von einer Transplantation ausschließen.

Hinsichtlich des Empfänger-BMI's bei LL fanden Gunay et al. in einer Studie heraus, dass es keinen Unterschied im Transplantatüberleben gibt zwischen normalgewichtigen und adipösen Patienten (Gunay et al. 2014). In der vorliegenden Studie zeigte sich ein entsprechendes Ergebnis ($p=0,637$).

6.1.1 Grunderkrankung

Die Grunderkrankung erwies sich in der hier vorliegenden Studie als signifikant hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft bei beiden Transplantationsverfahren ($p(\text{LTX})=0,002$; $p(\text{LL})=0,001$).

Neben den Studien von Thuluvath et al. und Ioannou maßen auch Huesing-Kabar et al. der Grunderkrankung einen hohen Stellenwert bei der Prognoseabschätzung von LTX bei (Huesing-Kabar et al. 2018, Thuluvath et al. 2003, Ioannou 2006).

Wie in der vorliegenden Studie konnte letzterer eine signifikante negative Beeinflussung der Grunderkrankung „maligner Tumor“, und zusätzlich der Grunderkrankung „Hepatitis C“, feststellen (Huesing-Kabar et al. 2018). Entsprechend der hier vorliegenden Studie beschrieb Bramhall et al. deutlich bessere Ein- bzw. Zehn-Jahres-Überlebensraten (90 % bzw. 70 %) nach LTX bei Patienten mit benignen Grunderkrankungen als es bei Patienten mit einem malignen Tumor der Fall war (Bramhall et al. 2001).

Es existieren bereits Prognoseparameter, um das postoperative Überleben speziell bei Patienten mit einem malignen Lebertumor in der Vorgeschichte abzuschätzen (Chaiteerakij et al. 2015). Dies ist besonders bei der LL hilfreich, bei der die Spenderoperation mit einem befriedigenden Transplantationsergebnis zu rechtfertigen ist.

Bei LL könnte bei entsprechend kleinerem Lebervolumen ein Tumorreizidiv häufiger erwartet werden (Clavien et al. 2012). Andererseits könnte die LL als bessere Methode zur kurativen Therapie des malignen Lebertumors betrachtet werden, da durch eine verkürzte Wartezeit auch die Tumorprogression eingedämmt werden kann (Kulik und Abecassis 2004).

Das Outcome änderte sich laut aktuellen Studien nicht je nachdem, ob ein Tumorpatient mittels LTX oder LL therapiert wird (Fisher et al. 2007, Di Sandro et al. 2009).

Die Grunderkrankung war der einzige Parameter, der bei beiden Transplantationsverfahren signifikant ist. Da in der vorliegenden Studie die Stichprobe so gewählt wurde, dass nur Patienten mit der Grunderkrankung maligner Tumor oder Zirrhose eingeschlossen wurden, konnte keine Untersuchung anderer Lebererkrankungen, wie zum Beispiel Hepatitiden, durchgeführt werden.

6.4.4 MELD-Score

Mit einem MELD-Score von durchschnittlich 15,71 in der vorliegenden Studie tendierten Empfänger von LL zum Transplantationszeitpunkt nach § 16 TPG „Richtlinien zur Organtransplantation“ zu einer Drei-Monats-Mortalität von circa fünf Prozent. Empfänger einer LTX wiesen mit einem mittleren MELD-Score von 20,2 eine Drei-Monats-Mortalität von circa elf Prozent auf, die damit theoretisch größer war als bei LL.

Obwohl sich der Unterschied der MELD-Scores zwischen den beiden Transplantationsverfahren nicht signifikant unterschied ($p=0,215$), ist festzustellen, dass die Lebererkrankung zum Transplantationszeitpunkt bei Empfängern einer LL nicht in dem Maße fortgeschritten war, als bei Empfängern von LTX. Dies ist ein Zeichen dafür, dass Empfänger einer LL eine kürzere Wartezeit aufwiesen und früher transplantiert werden konnten, als die Empfänger einer konventionellen Spende.

Ein MELD-Score ab 14 Punkten bei LTX hatte in der vorliegenden Studie keine prognostische Aussagekraft auf das Überleben nach der Transplantation ($p=0,938$). In der Literatur sind sich die Autoren von Studien über die Rolle des MELD-Scores nicht einig. Rana et al. sahen den MELD-Score nicht als guten Parameter zur Prognoseeinschätzung nach LTX (Rana et al. 2008). Ioannou dagegen stellte eine deutliche Korrelation zwischen hohem MELD und hohem postoperativen Risiko her (Ioannou 2006). Das posttransplantationäre Überleben war auch in der Studie von Onaca et al. signifikant mit einem hohen MELD assoziiert (Onaca et al. 2003). Es lässt sich keine abschließende Aussage darüber treffen, inwiefern sich der MELD auf die postoperative Überlebenschance auswirkt.

Ob bei LL ein hoher MELD-Score eine Kontraindikation zur Transplantation darstellt, untersuchten Selzner et al. in einer Studie. Selzner et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Empfänger mit einem MELD von unter 25 ein ähnliches Langzeitüberleben aufwiesen wie Empfänger mit einem MELD von über 25. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein Unterschied im Überleben innerhalb verschiedener MELD-Score-Gruppen (Grenze 15,5) beobachtet werden ($p=0,250$).

Ein hoher MELD-Score allein sollte also keine Kontraindikation für eine LL sein (Selzner et al. 2010).

Hinsichtlich eines direkt postoperativen Organversagens spielte der MELD-Score nach Hayashi et al. ebenso keine signifikante Rolle bei der Prognoseabschätzung nach LL (Hayashi et al. 2003). Ein anderes Ergebnis dazu lieferten Yoshizumi et al. in einer Studie, in der dem MELD-Score ein signifikant negativer Einfluss auf frühe Organdysfunktion bei LL zugeschrieben wurde (Yoshizumi et al. 2008). Bei einer erhöhten Rate primärer Organdysfunktion bei Patienten mit hohem MELD-Score müsste infrage gestellt werden, ob man dafür das Leben eines potentiellen Spenders durch die Transplantationsoperation in Gefahr bringt. Die Studienlage zu den Auswirkungen eines hohen MELD-Scores auf direkt postoperatives Organversagen ist insgesamt momentan noch zu dünn, um den MELD-Score deshalb als Kontraindikation zu benennen.

7. Schlussfolgerungen

Die Kernaussage der Studie ist, dass kein Transplantationsverfahren dem anderen überlegen war. Es existierte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Transplantationsverfahren und schlechteren postoperativen Überlebenschancen. Das mittlere postoperative Überleben war bei beiden Verfahren ähnlich. Es ist also förderlich für alle betroffenen Patienten, die LL praktikabler und selbstverständlicher zu machen, solange die Komplikationen für die Spender so gering wie möglich gehalten werden.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Transplantationsverfahren.

Bei dem nachgewiesenen Unterschied im Spenderalter ($p < 0,001$) und dem Spendergewicht ($p = 0,007$) bzw. -BMI ($p = 0,007$) handelte es sich um das Resultat der festgelegten Kontraindikationen für LL.

Der Unterschied in der Dauer der KIZ ($p < 0,001$) ergab sich aus dem unterschiedlichen Operationsablauf, da die Ex- und Implantation bei LL am gleichen Ort stattfinden. Trotz des eindeutigen Vorteils der kürzeren KIZ, hatten Patienten nach LL dadurch keinen Überlebensvorteil.

Es konnte eine deutliche Tendenz beobachtet werden, dass Empfänger einer LL zum Transplantationszeitpunkt einen niedrigeren MELD-Score aufwiesen als Empfänger einer LTX ($p = 0,215$).

Es konnten außerdem Parameter erarbeitet werden, die das Outcome positiv, negativ, tendenziell oder nicht beeinflussten.

Bei den LTX wirkte sich ein hohes Spenderalter signifikant negativ auf das Überleben aus ($p = 0,042$). Weil nicht ganz klar war, ab welchem Alter genau eine negative Beeinflussung auf das Überleben zu erwarten wäre, bleibt die Frage offen, ob ein hohes Spenderalter als absolute Kontraindikation für eine Spende gesehen werden sollte. Ein höheres Empfängeralter wirkte sich tendenziell schlecht auf das Überleben nach LTX aus ($p = 0,166$).

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem malignen Tumor ein signifikant schlechteres Überleben aufwiesen ($p = 0,002$). Die Vermutung liegt nahe, dass deshalb Patienten mit einem malignen Lebertumor eine geringere Chance auf ein Spenderorgan haben.

Im Rahmen des DRI konnte die Kombination aus mehreren Parametern als die Prognose beeinflussend eingeschätzt werden ($p = 0,139$). Dabei lässt sich grob formulieren: je kleiner der DRI, desto besser das Überleben.

Obwohl also die Mehrheit der Einzelparameter des DRI keine Signifikanz auf das Überleben aufwiesen, so beeinflussten sie es doch in Kombination miteinander durch gegenseitige Verstärkung.

Ob ein Organ als ECD-Organ transplantiert wurde oder nicht, spiegelte sich nicht im Outcome wieder. Es steht also berechtigterweise im Interesse transplantationspflichtiger Patienten, dass auch marginale Organe zur Transplantation freigegeben werden.

Der Spender-BMI, die ITS-Liegedauer sowie der BMI und der MELD-Score auf Empfängerseite zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome.

Die Prognose bei LL wurde nach der vorliegenden Studie hauptsächlich vom Empfängeralter beeinflusst ($p=0,006$). Die Indikationsstellung zur Lebendtransplantation sollte bei älteren Empfängern (ab 58 Jahren) mit Blick auf den Spender kritisch hinterfragt werden. Ein hohes Empfängeralter sollte den Kontraindikationen für die LL hinzugefügt werden.

Das Lebendspenderalter hatte laut der vorliegenden Studie einen weniger großen Einfluss auf das Outcome als es bei den LTX der Fall war ($p=0,294$). Deshalb konnte die Kontraindikation für die LL bei einem Alter über 55 Jahren nicht infrage gestellt werden.

Ebenso wie bei den LTX erwies sich auch bei den LL die Grunderkrankung maligner Tumor als signifikanter negativer Einflussparameter auf das Überleben ($p=0,001$). Es könnte diskutiert werden, ob ein maligner Lebertumor eine Kontraindikation zur LL darstellt. Dem gegenüber steht jedoch die große Bedeutung der LL bei der frühzeitigen Therapie von malignen Lebertumoren.

Ohne Einfluss auf das Überleben nach LL blieben die Spender-Größe, der Spender-BMI, das Spender-Geschlecht, der Empfänger-BMI und -MELD.

Um einen differenzierteren Vergleich zwischen den beiden Transplantationsverfahren ziehen zu können, sollte man die peri- und postoperativen Komplikationen der Empfänger und Lebendspender in die Analyse aufnehmen.

Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen mussten einzelne Parameter am Median getrennt werden, sodass ausreichend große bzw. gleichmäßige Vergleichsgruppen entstehen konnten. Daher war die Ausprägung einzelner Parameter vorgegeben (zum Beispiel konnte die Ausprägung des BMI's nicht als ECD-Kriterium untersucht werden).

Die Bedeutung der untersuchten Parameter könnte durch weitere Studien genauer untersucht werden, zu denen die vorhandenen Ergebnisse anregen sollten.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agnes S, Avolio AW, Magalini SC, Grieco G, Castagneto M. 1996. Marginal donors for patients on regular waiting lists for liver transplantation. *Transpl Int*, 9 Suppl 1:S469-471.
- Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Jr., Freeman RB, Jr., Cheng SJ, Pratt DS, Wong JB. 2004. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl*, 10 (12):1468-1475.
- BÄK; Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG; 2016.
- Bak T, Wachs M, Trotter J, Everson G, Trouillot T, Kugelmas M, Steinberg T, Kam I. 2001. Adult-to-adult living donor liver transplantation using right-lobe grafts: results and lessons learned from a single-center experience. *Liver Transpl*, 7 (8):680-686.
- Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, Pomfret EA, Sutherland DS, Gruessner RW, Langnas AN, Delmonico FL. 2006. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation*, 81 (10):1373-1385.
- Bechstein WO, Wullstein C. 2005. Transplantation abdomineller Organe - Was gibt es Neues? Erste Aufl., Bremen: UNI-MED-Verlag.
- Bramhall SR, Minford E, Gunson B, Buckels JA. 2001. Liver transplantation in the UK. *World J Gastroenterol*, 7 (5):602-611.
- Braun HJ, Dodge JL, Roll GR, Freise CE, Ascher NL, Roberts JP. 2016. Impact of Graft Selection on Donor and Recipient Outcomes After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*, 100 (6):1244-1250.
- Briceno J, Solorzano G, Pera C. 2000. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int*, 13 Suppl 1:S249-252.
- Broelsch CE, Malago M, Testa G, Valentin Gamazo C. 2000. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl*, 6 (6 Suppl 2):S64-65.
- Bruggenwirth IMA, Dolgin NH, Porte RJ, Bozorgzadeh A, Martins PNA. 2017. Donor Diabetes and Prolonged Cold Ischemia Time Synergistically Increase the Risk of Graft Failure After Liver Transplantation. *Transplant Direct*, 3 (7):e173.

- Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, de Ville de Goyet J, Pollard S, Salizzoni M, Rogiers X, Muhlbacher F, Garcia Valdecasas JC, Broelsch C, Jaeck D, Berenguer J, Gonzalez EM, Adam R, European Liver Transplant A. 2006. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*, 367 (9506):225-232.
- Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Ibanez L, Llado L, Ramon JM. 2001. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*, 71 (12):1765-1771.
- Chaiteerakij R, Zhang X, Addissie BD, Mohamed EA, Harmsen WS, Theobald PJ, Peters BE, Balsanek JG, Ward MM, Giana NH, Moser CD, Oseini AM, Umeda N, Venkatesh S, Harnois DM, Charlton MR, Yamada H, Satomura S, Algeciras-Schimmich A, Snyder MR, Therneau TM, Roberts LR. 2015. Combinations of biomarkers and Milan criteria for predicting hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*, 21 (5):599-606.
- Chan SC, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wei WI, Chik BH, Wong J. 2008. A decade of right liver adult-to-adult living donor liver transplantation: the recipient mid-term outcomes. *Ann Surg*, 248 (3):411-419.
- Chok KS, Chan SC, Cheung TT, Sharr WW, Chan AC, Lo CM, Fan ST. 2011. Bile duct anastomotic stricture after adult-to-adult right lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 17 (1):47-52.
- Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, Group OLTfHC. 2012. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*, 13 (1):e11-22.
- Cywinski JB, Mascha E, Miller C, Eghtesad B, Nakagawa S, Vincent JP, Pesa N, Na J, Fung JJ, Parker BM. 2008. Association between donor-recipient serum sodium differences and orthotopic liver transplant graft function. *Liver Transpl*, 14 (1):59-65.
- Detre KM, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP, Ascher NL. 1995. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation--United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg*, 1 (5):311-319.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation, Hrsg. 2017. Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2016 – Lebertransplantation [Tätigkeitsbericht]. Frankfurt: Deutsche Stiftung Organtransplantation

- Dew MA, Butt Z, Liu Q, Simpson MA, Zee J, Ladner DP, Holtzman S, Smith AR, Pomfret EA, Merion RM, Gillespie BW, Sherker AH, Fisher RA, Olthoff KM, Burton JR, Jr., Terrault NA, Fox AN, DiMartini AF. 2018. Prevalence and Predictors of Patient-Reported Long-term Mental and Physical Health After Donation in the Adult-to-Adult Living-Donor Liver Transplantation Cohort Study. *Transplantation*, 102 (1):105-118.
- Di Sandro S, Slim AO, Giacomoni A, Lauterio A, Mangoni I, Aseni P, Pirotta V, Aldumour A, Mihaylov P, De Carlis L. 2009. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results compared with deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc*, 41 (4):1283-1285.
- Doyle MB, Vachharajani N, Wellen JR, Anderson CD, Lowell JA, Shenoy S, Brunt EM, Chapman WC. 2010. Short- and long-term outcomes after steatotic liver transplantation. *Arch Surg*, 145 (7):653-660.
- Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. 2006. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*, 6 (4):783-790.
<https://gastro.cchmc.org/calculators/donor-risk-index/>
- Fisher RA, Cotterell AH, Maluf DG, Stravitz RT, Ashworth A, Nakatsuka M, Sterling RK, Luketic VA, Behnke MK, Posner MP. 2009. Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: a 10-year prospective single center experience. *Ann Hepatol*, 8 (4):298-307.
- Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown RS, Jr., Ghobrial RM, Fair JH, Olthoff KM, Kam I, Berg CL, Group AAS. 2007. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant*, 7 (6):1601-1608.
- Gamez Cordoba ME, Sanchez Perez B, Santoyo Santoyo J, Fernandez Aguilar JL, Suarez Munoz MA, Perez Daga JA, Leon Diaz FJ, Montiel Casado C. 2016. Impact of Liver Graft Transport on Postoperative Results and Short-Term Liver Survival. *Transplant Proc*, 48 (7):2488-2490.
- Ghasemi A, Zahediasl S. 2012. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int J Endocrinol Metab*, 10 (2):486-489.
- Ghinolfi D, Lai Q, De Simone P. 2018. Donor diabetes and prolonged cold ischemia time increase the risk of graft failure after liver transplant: Should we need a redefinition of the donor risk index? *Dig Liver Dis*, 50 (1):100-101.

- Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, Anselmo D, Amersi F, Chen P, Farmer DG, Han S, Derazo F, Saab S, Goldstein LI, McDiarmid SV, Busuttil RW. 2002a. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*, 236 (3):315-322; discussion 322-313.
- Ghobrial RM, Saab S, Lassman C, Lu DS, Raman S, Limanond P, Kunder G, Marks K, Amersi F, Anselmo D, Chen P, Farmer D, Han S, Durazo F, Goldstein LI, Busuttil RW. 2002b. Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 8 (10):901-909.
- Gruenberger T, Steininger R, Sautner T, Mittlböck M, Mühlbacher F. 1994. Influence of donor criteria on postoperative graft function after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*, 7 Suppl 1:S672-674.
- Gunay Y, Güler N, Dayangac M, Taskesen F, Yaprak O, Emek E, Akyıldız M, Altacı G, Yüzer Y, Tokat Y. 2014. Living donor liver transplantation for obese patients: challenges and outcomes. *Liver Transpl*, 20 (3):311-322.
- Han S, Yang JD, Sinn DH, Kim JM, Choi GS, Jung G, Ahn JH, Kim S, Ko JS, Gwak MS, Kwon CHD, Leise MD, Gwak GY, Heimbach JK, Kim GS. 2017. Risk of Post-transplant Hepatocellular Carcinoma Recurrence Is Higher in Recipients of Livers From Male Than Female Living Donors. *Ann Surg*.
- Hayashi PH, Forman L, Steinberg T, Bak T, Wachs M, Kugelmas M, Everson GT, Kam I, Trotter JF. 2003. Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 9 (7):737-740.
- Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, Belle SH, Detre KM. 1996. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology*, 24 (1):89-96.
- Huesing-Kabar A, Dohna CZ, Heinzow H, Cicinnati VR, Beckebaum S, Schmidt M, Gerth HU, Pohlen M, Wilms C, Palmes D, Schmidt HH, Kabar I. 2018. Risk factors for allograft failure in liver transplant recipients. *Z Gastroenterol*.
- Hwang S, Lee SG, Lee YJ, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Hwang GS, Kim KM, Ha TY, Kim DS, Jung JP, Song GW. 2006. Lessons learned from 1,000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl*, 12 (6):920-927.
- Ibis C, Asenov Y, Akin M, Azamat IF, Sivriköz N, Gurtekin B. 2017. Factors Affecting Liver Regeneration in Living Donors After Hepatectomy. *Med Sci Monit*, 23:5986-5993.

- Ioannou GN. 2006. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*, 12 (11):1594-1606.
- Kulik L, Abecassis M. 2004. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 127 (5 Suppl 1):S277-282.
- Lee SG. 2015. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant*, 15 (1):17-38.
- Lo CM. 2016. Expanding living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 22 (S1):37-39.
- Loinaz C, Gonzalez EM. 2000. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*, 47 (31):256-263.
- Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom ML, Chestovich P, Vandenboom C, Tector AJ. 2010. Severe hyponatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome. *Transplantation*, 90 (4):438-443.
- Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, Gornbein J, Yersiz H, Morrissey M, Lerner SM, McDiarmid SV, Busuttil RW. 2001. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*, 72 (6):1113-1122.
- Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Krom RA. 1996. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation*, 62 (9):1246-1251.
- Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. 2002. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*, 35 (1):105-109.
- Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL. 2000. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant*, 14 (4 Pt 2):386-390.
- Olthoff KM, Abecassis MM, Emond JC, Kam I, Merion RM, Gillespie BW, Tong L, Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study G. 2011. Outcomes of adult living donor liver transplantation: comparison of the Adult-to-adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study and the national experience. *Liver Transpl*, 17 (7):789-797.

- Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. 2003. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*, 9 (2):117-123.
- Park JB, Kwon CH, Choi GS, Chun JM, Jung GO, Kim SJ, Joh JW, Lee SK. 2008. Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation*, 86 (11):1536-1542.
- Perez-Protto SE, Quintini C, Reynolds LF, You J, Cywinski JB, Sessler DI, Miller C. 2013. Comparable graft and patient survival in lean and obese liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 19 (8):907-915.
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. 1988. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir*, 373 (2):127-130.
- Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, Galante A, Otto B, Wehmeyer MH, Herden U, Fischer L, Nashan B, Lohse AW, Sterneck M. 2017. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World J Hepatol*, 9 (8):427-435.
- Raia S, Nery JR, Mies S. 1989. Liver transplantation from live donors. *Lancet*, 2 (8661):497.
- Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, Guarrera JV, Brown RS, Jr., Emond JC. 2008. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*, 8 (12):2537-2546.
- Rull R, Vidal O, Momblan D, Gonzalez FX, Lopez-Boado MA, Fuster J, Grande L, Bruguera M, Cabrer K, Garcia-Valdecasas JC. 2003. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl*, 9 (4):389-393.
- Rustgi VK, Marino G, Rustgi S, Halpern MT, Johnson LB, Tolleris C, Taddei TH. 2004. Impact of body mass index on graft failure and overall survival following liver transplant. *Clin Transplant*, 18 (6):634-637.
- Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. 1992. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 16 (1):49-53.

- Selzner M, Kashfi A, Cattral MS, Selzner N, McGilvray ID, Greig PD, Levy GA, Renner EL, Grant DR. 2010. Live donor liver transplantation in high MELD score recipients. *Ann Surg*, 251 (1):153-157.
- Starzl TE. 2015. Anthony Cerami Award in Translational Medicine: A Journey in Science: The Birth of Organ Transplantation with Particular Reference to Alloengraftment Mechanisms. *Mol Med*, 21:227-232.
- Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. 1990. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med*, 322 (21):1505-1507.
- Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, Sanders C, Kwo PY. 2006. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*, 244 (3):439-450.
- Thuluvath PJ, Yoo HY, Thompson RE. 2003. A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl*, 9 (5):527-532.
- Tisone G, Manzia TM, Zazza S, De Liguori Carino N, Ciceroni C, De Luca I, Toti L, Casciani CU. 2004. Marginal donors in liver transplantation. *Transplant Proc*, 36 (3):525-526.
- Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Gerardo M, Molmenti E, Fung JJ. 1999. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hyponatremia. *Liver Transpl Surg*, 5 (5):421-428.
- Triguero J, Garcia A, Molina A, San Miguel C, Notario P, Villegas T, Becerra A, Exposito M, Muffak K, Alvarez MJ, Fundora Y. 2015. Complications Associated With Liver Transplantation in Recipients With Body Mass Index >35 kg/m(2): Would It Be a Poor Prognosis Predictive Factor? *Transplant Proc*, 47 (9):2650-2652.
- Wan P, Yu X, Xia Q. 2014. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*, 20 (4):425-436.
- Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, Okamoto S, Ueda M, Hayashi M, Tanaka A, et al. 1994. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation*, 57 (7):1127-1130.
- Yazumi S, Chiba T. 2005. Biliary complications after a right-lobe living donor liver transplantation. *J Gastroenterol*, 40 (9):861-865.

- Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. 2003. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl*, 9 (1):72-78.
- Yoshida R, Iwamoto T, Yagi T, Sato D, Umeda Y, Mizuno K, Shinoura S, Matsukawa H, Matsuda H, Sadamori H, Tanaka N. 2008. Preoperative assessment of the risk factors that help to predict the prognosis after living donor liver transplantation. *World J Surg*, 32 (11):2419-2424.
- Yoshizumi T, Taketomi A, Uchiyama H, Harada N, Kayashima H, Yamashita Y, Soejima Y, Shimada M, Maehara Y. 2008. Graft size, donor age, and patient status are the indicators of early graft function after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 14 (7):1007-1013.
- Zhang M, Yin F, Chen B, Li Y, Yan L, Wen T, Li B. 2012. Posttransplant mortality risk assessment for adult-to-adult right-lobe living donor liver recipients with benign end-stage liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 47 (7):842-852.

9. Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1; Altersverteilung der postmortalen Spender.....	12
Abbildung 2; Altersverteilung der Lebendspender	13
Abbildung 3; Größenverteilung der Lebendspender	14
Abbildung 4; Verteilung des Körpergewichts der Lebendspender	15
Abbildung 5; Verteilung der BMI-Werte aller Spender.....	16
Abbildung 6; Verteilung der Todesursachen der postmortalen Spender	17
Abbildung 7; Dauer des ITS-Aufenthaltes der postmortalen Spender.....	18
Abbildung 8; Verteilung der Explantationslokalisationen	19
Abbildung 9; Verteilung der KIZ der LTX in den beiden Gruppen < 10 h und >= 10 h	20
Abbildung 10; Verteilung der DRI-Werte.....	21
Abbildung 11; Größenverteilung aller Empfänger.....	23
Abbildung 12; Verteilung des Körpergewichtes aller Empfänger	24
Abbildung 13; Verteilung der BMI-Werte aller Empfänger	25
Abbildung 14; Verstorbene nach Langzeitbeobachtung innerhalb der Vergleichsgruppen.....	28
Abbildung 15; Todesursachenverteilung aller verstorbenen Empfänger	29
Abbildung 16; Einfluss des Transplantationsverfahrens auf das Überleben (p=0,264).....	32
Abbildung 17; Einfluss des Spenderalters auf das Überleben nach LTX (p=0,042)	33
Abbildung 18; Einfluss des Spenderalters auf das Überleben nach LL (p=0,294)	34
Abbildung 19; Einfluss des Spender-BMI's auf das Überleben nach LTX (p=0,685)	35
Abbildung 20; Einfluss der Spender-Todesursache auf das Überleben nach LTX (p=0,702).	36
Abbildung 21; Einfluss des Ortes der Explantation auf das Überleben nach LTX (p=0,452).	37
Abbildung 22; Einfluss des DRI auf das Überleben nach LTX (p=0,139)	38
Abbildung 23; Einfluss des ECD-Status auf das Überleben nach LTX (p=0,859).....	39
Abbildung 24; Einfluss des Empfängeralters auf das Überleben nach LTX (p=0,166)	40
Abbildung 25; Einfluss des Empfängeralters auf das Überleben nach LL (p=0,006)	41
Abbildung 26; Einfluss des Empfänger-BMI's auf das Überleben nach LTX (p=0,122)	42
Abbildung 27; Einfluss der Grunderkrankung auf das Überleben nach LTX (p=0,002).....	43
Abbildung 28; Einfluss der Grunderkrankung auf das Überleben nach LL (p=0,001).....	43
Abbildung 29; Einfluss des MELD-Scores auf das Überleben nach LTX (p=0,938).....	44
Abbildung 30; Einfluss des MELD-Scores auf das Überleben nach LL (p=0,250)	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1; Anzahl der ECD-Organе bezüglich der Natrium-, ASAT- und ALAT-Werte	22
Tabelle 2; Anzahl der ECD-Organе	22
Tabelle 3; Geschlechterverteilung der Empfänger innerhalb der Vergleichsgruppen	26
Tabelle 4; Re-Transplantationen innerhalb der beiden Vergleichsgruppen	27
Tabelle 5; Verstorbene nach Langzeitbeobachtung innerhalb der Vergleichsgruppen	28
Tabelle 6; Häufigkeit der Todesursachen von Empfängern einer LTX	29
Tabelle 7; Häufigkeit der Todesursachen von Empfängern einer LL	30
Tabelle 8; Vergleich der DRI-Merkmale in der vorliegenden Arbeit mit denen der Studie von Feng et al.	48

Lebenslauf Katrin Bunz

Schulbildung

Schulbesuch	2000 – 2004	Grundschule Giengen an der Brenz
	2004 – 2012	Hellenstein-Gymnasium Heidenheim
Fremdsprachen		Englisch, Französisch

Studium

Humanmedizin	2012 – 2018	Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bisherige Abschlüsse	2014	Physikum
	2017	schriftliches Staatsexamen
Geplante Abschlüsse	2018	mündliches Staatsexamen
Pflichtpraktika	2013	Pflegepraktikum Innere Medizin, Klinikum Heidenheim
	2015	Famulatur Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Jena; Allgemein-/Unfallchirurgie, Krankenhaus Langenau
	2016	Hausarztfamulatur; Praxisfamulatur Orthopädie
Promotion	2016 – 2018	statistische Arbeit an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Gefäßchirurgie Jena

Außeruniversitäre Tätigkeiten

Ehrenamt	2008 – 2010	Mitglied beim Evangelischen Jugendwerk
	2009 – 2010	Mentorin einer Nachhilfegruppe am Hellenstein-Gymnasium
	2010	Tanzschul-Assistentin
Hilfswissenschaftliche Arbeit	12/2016 – 04/2017	Wissenschaftliche Hilfskraft am Universitäts- klinikum Jena
	05/2018 – 10/2018	
	05/2017 – 04/2018	Studentische Hilfskraft der FSU Jena, Institut Computerlinguistik

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. Astrid Bauschke, Prof. Dr. Utz Settmacher, Frau Annelore Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Betreuerin PD Dr. med. Astrid Bauschke für ihre Unterstützung. Sie und Prof. Dr. med. Utz Settmacher machten diese Arbeit überhaupt erst möglich. Während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation stand mir Frau Astrid Bauschke als Ansprechpartnerin zur Seite.

Außerdem gilt mein Dank Frau Annelore Altendorf-Hofmann, die mich vor allem bei der statistischen Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Frau Sandy Meinert hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen und ich danke ihr für die zuverlässige und unverzichtbare Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie und meinen Freunden Anne Heinzl und Julian Wrede für die Motivation und zahlreichen Gespräche danken.